Aus der Universitäts-Kinderklinik der
Freien Universität Berlin
Klinikum Charlottenburg
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr.med. Hans Helge)

# DIABETISCHE GELENKSTEIFE (LIMITED JOINT MOBILITY) BEI PATIENTEN MIT INSULINABHÄNGIGEM DIABETES MELLITUS

## Eine Analyse über Prävalenz und Risikofaktoren für die Entstehung der DG (LJM)

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Monika A. Reimer-Veit
aus Berlin

1985

Aus der Universitäts-Kinderklinik der
Freien Universität Berlin
Klinikum Charlottenburg
(Geschäftsführender Direktor: Prof.Dr.med. Hans Helge)

# DIABETISCHE GELENKSTEIFE (LIMITED JOINT MOBILITY) BEI PATIENTEN MIT INSULINABHÄNGIGEM DIABETES MELLITUS

## Eine Analyse über Prävalenz und Risikofaktoren für die Entstehung der DG (LJM)

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Monika A. Reimer-Veit
aus Berlin

Referent: Prof. Dr. Bruno Weber

Korreferent: Prof. Dr. H.-J. Quabbe

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 27. November 1985

INHALTSVERZEICHNIS


| | | Seite |
|---|---|---|
| I. | ABKÜRZUNGEN | 4 |
| II. | EINLEITUNG | 5 |
| III. | METHODIK UND STATISTIK | 13 |
| 3.1. | PATIENTENAUSWAHL UND UNTERSUCHUNG | 13 |
| 3.2. | UNTERSUCHUNG AUF DIABETISCHE GELENK-STEIFE | 17 |
| 3.2.1. | Klinische Untersuchung | 17 |
| 3.2.2. | Stadieneinteilung der DG (LJM) | 18 |
| 3.2.3. | Abdruckverfahren und Fotodokumentation | 20 |
| 3.2.4. | Laborchemische Untersuchungen zum Ausschluß anderer Gelenkerkrankungen | 20 |
| 3.2.5. | Röntgenaufnahmen | 21 |
| 3.2.6. | Anamnese | 21 |
| 3.2.7. | Hautinspektion und -Palpation | 21 |
| 3.3. | KONTROLLEN | 22 |
| 3.4. | STATISTIK UND AUSWERTUNG | 22 |
| 3.4.1. | Untersuchungsparameter und Auswertung | 22 |
| 3.5. | TABELLEN | 24 |
| IV. | ERGEBNISSE | 33 |
| 4.1. | DIE PRAEVALENZ DER DG (LJM) ENDE 1982 | 33 |
| 4.2. | EINFLUSS UNVERAENDERLICHER PARAMETER AUF DIE ENTWICKLUNG DER DG (LJM) | 34 |
| 4.2.1. | Alter und LJM | 34 |
| 4.2.2. | Geschlechtsverteilung und LJM | 35 |
| 4.2.3. | Pubertätsentwicklung und LJM | 35 |
| 4.2.4. | Körpergröße und LJM | 36 |
| 4.2.5. | Systolischer, diastolischer, mittlerer Blutdruck und LJM | 36 |
| 4.2.6. | HLA-Faktoren und LJM | 38 |
| 4.2.7. | Alter bei Erstmanifestation des IADM und LJM | 38 |
| 4.3. | STOFFWECHSELABHÄNGIGE PARAMETER | 40 |
| 4.3.1. | Diabetesdauer und LJM | 40 |
| 4.3.2. | HbA1-Mittelwerte und LJM | 41 |
| 4.3.3. | Stoffwechseleinstellung (Score) und LJM | 42 |
| 4.3.4. | Stoffwechseleinzelparameter Glukosurie im 24h-Urin und LJM p.p. Blutzuckerwerte und LJM | 43 |
| 4.3.5. | Insulindosis und LJM | 45 |
| 4.3.6. | Kreatinin-Clearance und LJM | 46 |
| 4.3.7. | Cholesterinwerte im Serum und LJM | 47 |
| 4.3.8. | Triglyceridwerte im Serum und LJM | 48 |
| 4.3.9. | Retinopathie und LJM | 48 |
| V. | DISKUSSION | 51 |
| VI. | ZUSAMMENFASSUNG | 79 |
| VII. | ABBILDUNGEN | 87 |
| VIII. | LITERATURVERZEICHNIS | 109 |
| IX. | LEBENSLAUF | 118 |

## I. ABKUERZUNGEN

| | |
|---|---|
| AST | Antistreptolysintiter |
| BZ p.p. | postprandialer Blutzucker |
| DC | Dupuytren'sche Kontraktur |
| DG | Diabetische Gelenksteife |
| FU | Freie Universität |
| h | Stunde |
| HLA | human lymphocytic antibody |
| HbA1 | Hämoglobin A1 |
| IADM | Insulinabhängiger Diabetes mellitus |
| IDDM | insulin dependend diabetes mellitus |
| IPG | Interphalangealgelenk |
| kgKG | Kilogramm-Körpergewicht |
| LJM | limited joint mobility |
| MCPG | Metocarpophalangealgelenk |
| NIADM | Nicht-Insulinabhängiger Diabetes mellitus |
| NIDDM | not insulindependend diabetes mellitus |
| NIH | national health institute |
| Perc. | Percentile |
| u.a. | unter anderem |
| u.U. | unter Umständen |

## II. EINLEITUNG UND DEFINITION DER "DIABETISCHEN GELENKSTEIFE"

Der insulinabhängige Diabetes mellitus (IADM) bei Kindern und Jugendlichen ist eine chronische Stoffwechselstörung, welche mit zunehmender Diabetesdauer zu multiplen Organfunktionsstörungen führen kann. In der Vorinsulinaera (vor 1922) kam es auf Grund der frühen Mortalität der Patienten im Coma diabeticum nur selten zur Manifestation solcher diabetesspezifischen Folgekrankheiten. Seit der Möglichkeit der Insulintherapie sind es diese "Spätkomplikationen", die den Verlauf, die Prognose und die Mortalität der Krankheit bestimmen (16, 17, 20, 23, 36, 37, 39, 41, 42, 45, 49, 51, 53, 59, 63, 73, 75, 76, 77, 85, 92, 97, 98, 99, 100, 101, 103). Diese können auch heute noch nicht durch "gute" Stoffwechselführung vermieden, ihr Auftreten kann jedoch verzögert werden. Voraussetzung dafür ist das Herbeiführen einer den Verhältnissen beim Gesunden vergleichbaren Stoffwechselsituation mittels Insulinsubstitution, Regelung von Kost, körperlicher Aktivität, Schulung, psychologischer und pädagogischer Führung im Alltag (30, 91), Stoffwechselselbstkontrolle und adäquater Reaktion auf Stoffwechselentgleisungen (15, 16, 20). Auch das durch die chronische Hyperglykämie mögliche Auftreten von Neuropathien sowie von akuten und chronischen Hautkrankheiten bei Patienten mit IADM soll durch eine möglichst enge Stoffwechselkontrolle und eine sich ständig verbessernde Therapie verhindert werden (9, 10, 11, 15, 20, 22, 24, 25, 29, 40, 43, 46, 65, 66, 67, 70, 82, 87).

Während Mikro- und Makroangiopathie wegen ihrer prognostischen Konsequenzen seit langem bekannt und

gefürchtet sind, ist die "diabetische Gelenksteife" (DG) eine diabetische Folgeerscheinung, der erst seit etwa 10 Jahren in der Literatur eine Bedeutung zukommt. Sicher ist sie, ebenso wie die vorher genannten Komplikationen, schon vor dieser Zeit vorhanden gewesen, fand jedoch bei Patienten und Diabetologen keine Beachtung, da sie keine die Lebensqualität oder -dauer direkt beeinflussende Störung ist. Die "DG" oder "LJM" (limited joint mobility), wie sie im angloamerikanischen Sprachraum genannt wird, ist eine nicht schmerzhafte symmetrische Bewegungseinschränkung der Gelenke im Sinne einer Beugekontraktur, die in der Regel an den Händen, und zwar an den proximalen IPG der fünften Finger beginnt und langsam fortschreitend zunächst die distalen IPG und MCPG der 5. Finger, dann die 4. Finger und schließlich alle Finger- sowie die Handgelenke miterfassen kann. Sie kann auch die Fuß- und Zehengelenke, die Wirbelsäule - vor allem die Halswirbelsäule - und alle übrigen Gelenke des Körpers betreffen. Mit der Beugekontraktur geht eine Verdickung der Haut über den betroffenen Gelenken einher. Die Haut erscheint zudem wächsern und straff. Zahlreiche röntgenologische Untersuchungen ergaben keine knöcherne Beteiligung, da es sich um eine periartikuläre Störung handelt (4, 8, 14, 34, 35, 76, 77). Im Laufe einer langdauernden fixierten Kontraktur kann es schließlich auch zu röntgenologisch nachweisbaren Gelenkfehlstellungen kommen (4, 5, 7, 8, 34, 35, 57, 72, 104).

1974 wurde die DG erstmals von A.L.Rosenbloom und J.L.Frias in einer Fallbeschreibung bei 3 jugendlichen Patienten mit IADM vorgestellt und als eigenständiges Syndrom im Sinne einer diabetesspezifischen Komplikation beschrieben (72). Eine 1957 von Lundbaek (57) veröffentlichte Fallbeschreibung dreier erwachsener Patienten mit langdauerndem Diabetes mellitus wird in der Literatur

gelegentlich als Erstbeschreibung der DG zitiert (3, 54, 89). Diese Veröffentlichung beschreibt jedoch nicht nur Symptome der DG, denn bei den Patienten wurden zusätzlich Schmerzen und Parästhesien der Hände diagnostiziert, was eher auf eine Makroangiopathie bzw. Neuropathie hindeutet. Auch Palmarfaszienverdickungen und röntgenologisch nachgewiesene Gefäßverkalkungen sprechen nicht primär für eine DG, sondern vielmehr für eine Dupuytren'sche Kontraktur. 1971 beschrieb Jung ein "diabetisches Handsyndrom", das nicht mit einer DG allein identisch sein kann, da herabgesetzte Nervenleitgeschwindigkeit, Muskelatrophie und Palmarfaszienverkürzung nicht zu den Leitsymptomen der Diabetischen Gelenksteife zählen (46).

Im Jahre 1975 folgten weitere Veröffentlichungen der Arbeitsgruppen Rosenbloom, Grgic et al (34, 35, 75, 77, 79) und Benedetti et al (5, 6, 8), die sich mit der DG bei Kindern und Jugendlichen mit IADM befaßten und sie streng gegenüber anderen "Handsyndromen" abgrenzten (9, 14, 25, 50, 65, 70, 87). Die bis dahin beschriebenen "Handsyndrome" betrafen vorwiegend erwachsene Patienten mit Typ II Diabetes, während eine DG zunächst nur bei Kindern und Jugendlichen mit Typ I Diabetes gefunden wurde. Verschiedene Arbeitsgruppen (7, 8, 34, 46, 54, 55, 57, 88) fanden jedoch ab 1975 auch bei Erwachsenen mit IADM und NIADM neben den anderen bekannten Veränderungen, wie Dupuytren' scher Kontraktur, atrophischer Osteoarthropathie und CarpaltunnelSyndrom eine Diabetische Gelenksteife.

Der Versuch, dem neuen Syndrom einen Namen zu geben, führte im angloamerikanischen Sprachraum zu einer uneinheitlichen Terminologie. Neben den von Rosenbloom mit "limited joint mobility", "joint stiffness", "joint contracture" (34, 35, 72, 73, 74, 76, 93) und von Benedetti et al zunächst mit "cheiroarthropathie" (5, 6, 7),

später "cheiropathie" und "periarticular joint contracture" (8) vorgeschlagenen Bezeichungen, wurden weitere Synonyme empfohlen wie "diabetesspezifische Handveränderungen" und "cheiropathia diabetica" (42, 44, 104), "finger joint abnormality" (54, 55), "Scleroderma-like cutaneous Syndrom" (14), und "Digital-Sklerosis" (86).

Der Terminus "diabetische Gelenksteife" (DG) wird von uns favorisiert, da er sich nicht nur auf die kleinen Gelenke der Hand beschränkt und somit das Syndrom am weitesten erfaßt und gegen andere "Handsyndrome" abgrenzt. Dies trifft auch für den von Rosenbloom (78) gewählten Terminus "limited joint mobility" (LJM) zu, der sich in der Zwischenzeit in der internationalen Literatur durchgesetzt hat. Alle anderen Termini beschreiben entweder nur Teilsymptome (nur die Hände betreffend), oder sind falsch, wie auch Rosenbloom (78) resümierte. Um jedoch für den deutschen Sprachraum, neben der international gebräuchlichen Bezeichnung "LJM" auch ein gut aussprechbares Synonym zur Verfügung zu haben, halten wir den gleichzeitigen Gebrauch der "DG" neben der "LJM" für angebracht und vertretbar.

Bei der Suche nach der Pathogenese und Ätiologie der LJM bzw. DG gingen viele Autoren zunächst von der Vorstellung aus, daß es sich bei dieser diabetischen Folgeerkrankung ebenfalls um eine Mikroangiopathie handeln könnte und daß beim Auftreten einer LJM prognostische Aussagen bezüglich des Entstehens einer Retinopathie oder Nephropathie möglich wären.

Die Ergebnisse, die dabei gefunden wurden, wiesen alle auf eine Kollagenstörung hin (2, 4, 14, 58, 67, 85). Je nach Fragestellung, Untersuchungsansatz und -methode unterschieden sich die Resultate der Studien und die daraus abgeleiteten Schlußfolgerungen. Die meisten Autoren kamen zu dem Ergebnis, daß beide Komplikationen, die LJM und die Mikroangiopathie, mit dem Alter und/oder der Diabetesdauer und der Stoffwechsellage in Zusammenhang stehen. Genetische Faktoren (HLA-Antigene), Konstitutionsfaktoren und Autoimmunprozesse wurden ebenfalls diskutiert, ihre Bedeutung wurde jedoch unterschiedlich bewertet (7, 14, 26, 31, 32, 60, 62, 63, 65, 68, 73, 88, 97, 98, 102). Einige Autoren postulierten für die mikroangiopathia diabetica und die LJM eine gemeinsame Pathogenese und gingen so weit, der LJM eine "Markerfunktion" für die Entwicklung einer Mikroangiopathie zuzuschreiben (28, 44, 45, 74, 77, 78, 89, 104).

Auf Grund von Untersuchungen der Struktur und des Stoffwechsels von Kollagengeweben, deren Synthese, -Funktion und Abbau ergab sich mit dem chronologischen Alter der untersuchten Personen, daß das Kollagen bei Diabetikern im Gegensatz zu Stoffwechselgesunden verändert war. (31, 32, 68, 69, 83, 84, 94, 95). Diese Veränderungen wurden sowohl in vivo als auch in vitro histologisch und biochemisch verifiziert (14, 18, 19, 21, 24, 27, 31, 32, 38, 52, 58, 61, 62, 67, 68, 69, 71, 74, 77, 81, 82, 83, 84, 94, 95). Die ersten Studien die sich mit Kollagenstruktur, -stoffwechsel und -pathologie beschäftigten, beschränkten sich auf biochemische Bestimmungen der Mucopolysaccharide. Die Untersucher fanden unter Hyperglykämiebedingungen Störungen der Mucopolysaccharid-Synthese, eine vermehrte Hydroxyprolin-

ausscheidung im Urin (48), und eine Anreicherung von sauren Mucopolysacchariden in der Mundschleimhaut und der Haut (24, 32, 81, 82). Weitere Untersuchungen derart veränderter Gewebe zeigten neben einer Gesamtkollagen-Vermehrung (14, 19, 33, 61, 69, 77) auch vermehrt pathologische Kollagene, wie Prokollagen III und eine Kollagenaseresistenz (8, 14, 27, 38, 68, 84), sowie Kollagenstrukturveränderungen im Sinne von Verzweigtkettenbildungen (8, 9, 14, 19, 27, 33, 38, 52, 61, 67, 68, 94), erhöhte Glykosilierungsraten (14, 19, 33, 38, 52, 61, 67, 94) und veränderte turnover-Raten. Die Kollagen-produzierenden Fibroblasten zeigten ebenfalls pathologische Veränderungen wie Replikationsstörungen, in vitro eine reduzierte Fähigkeit zur Koloniebildung, erhöhte Kollagensekretion und veränderte turnover-Raten (31, 32, 68, 94, 95, 96). Bei einigen Untersuchungen wurden auch pathologische Strukturen des Elastins von Haut und Lunge beschrieben (14, 18, 57, 81, 83).

Die Vorstellung einer möglichen gemeinsamen Ursache der Entstehung von LJM und Retinopathie bei Kindern und Jugendlichen mit IADM gab Anlaß zu verschiedenen Hypothesen: Zum einen wurde angenommen, daß die Besonderheiten des Baustoffwechsels der Jugendlichen von entscheidender Bedeutung für ein gehäuftes Auftreten beider Komplikationen um die Zeit der Pubertät sind (54). Zum andern könnten aber auch die chronische Hyperglykämie und ihre Folgen (d.h. Glykosilierung von Kollagen im Bindegewebe, sowie damit verbundene Strukturveränderungen des Kollagens und Basalmembranverdickung) die Ursache für diese Kollagenveränderungen sein. Dies folgern verschiedene Autoren aus dem Nachweis einer guten Korrelation von zunehmender Diabetesdauer sowie schlechter Stoffwechsel-einstellung zur LJM und Retinopathie (1, 14, 19, 26, 27, 33, 38, 47, 50, 71, 84, 93), was durch andere Studien

jedoch nicht bestätigt werden konnte (5, 12, 34,, 54, 58, 69, 74, 75, 76, 77).

T. Deckert et al fanden bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen die Basalmembranen von Muskelkapillaren bei Patienten mit Diabetes mellitus generell verdickt im Vergleich zu denen von stoffwechselgesunden Probanden (21). Eine Abhängigkeit dieser Veränderungen vom Auftreten oder der Schwere einer Mikroangiopathie konnten sie jedoch nicht nachweisen. Übereinstimmend folgern die meisten Autoren (14, 19, 27, 33, 47, 50, 61, 67, 71, 84, 94), daß die chronische Hyperglykämie zu einer vermehrten nicht-enzymatischen Glykosilierung des Proteins führt, also auch des Kollagens, wie dies bereits vom Hämoglobin bekannt ist. Diese Glykosilierung des Kollagens führt ihrerseits zu einer Struktur- und Funktionseinschränkung des Kollagens (Verzweigtkettenbildung und Fibrillenstrukturveränderung mit Steifheit und Elastizitätsverlust des Bindegewebes). Die hyperglykämiebedingten Veränderungen der Fibroblasten (wie Replikationsstörung, reduzierte Fähigkeit zur Koloniebildung, erhöhte Kollagensekretion) sind ebenfalls von Bedeutung, da diese kollagenproduzierenden Zellen vor allem im kindlichen Organismus eine wesentliche Funktion erfüllen. Das gehäufte Auftreten von LJM und Mikroangiopathie im Wachstumsalter könnte durch diese Fibroblastenstörung mit verursacht werden.

Die zunehmende Bedeutung, die der LJM in der internationalen Literatur beigemessen wird, veranlaßte uns, das Patienten-kollektiv unserer Klinik unter diesem Aspekt zu untersuchen. Ziel der Untersuchung war es, Auftreten und Ausprägung der LJM, sowie deren Abhängigkeit von konstitutionellen und stoffwechselbedingten Faktoren zu analysieren. Die Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen LJM und Mikro-angiopathie wurde in der Literatur diskutiert und die

Ergebnisse unserer Studie werden mit denen dieser Autoren verglichen.

## III. METHODIK UND STATISTIK

### 3.1. PATIENTENAUSWAHL UND UNTERSUCHUNG

Wir untersuchten 322 Kinder und Jugendliche mit insulinabhängigem Diabetes mellitus (IADM) im Alter von einem bis 32 Jahren (Durchschnittsalter: 16,2 +- 4,9 Jahre, mean +-1SD, 167 ♂, 155 ♀) (Abb. 1). Bei den untersuchten Patienten betrug die Diabetesdauer 0 bis 26 Jahre (im Mittel 7,4 +- 5,2 Jahre, mean +-1SD) (Abb. 2), das Diabetes-Manifestationsalter im Mittel 8,5 +- 3,9 Jahre (mean +-1SD) (Abb. 3). Der mittlere tägliche Insulinbedarf wurde mit 0,77 +- 0,26 IE/kgKG/24 Stunden (mean +-1SD) berechnet. Die Patienten stellten sich im Abstand von 6 - 12 Wochen in der Diabetessprechstunde der FU Kinder-Poliklinik Berlin vor. Bei jeder Vorstellung erfolgte eine allgemeine körperliche Untersuchung mit Gewichts- und Längenmessung, Blutdruckkontrolle, Palpation der Leber, grober neurologischer Untersuchung mit Muskelreflexstatus und Fundoskopie. Haut und Schleimhäute wurden auf allgemeine Veränderungen wie Pigmentstörungen und Infektionen untersucht. Außerdem wurde besonders auf chronische Veränderungen der Haut geachtet, die bei Patienten mit Diabetes mellitus gehäuft auftreten: Nekrobiosis lipoidica diabeticorum, Xanthome, Lipatrophie und Lipohypertrophie im Injektionsbereich, allergische Hautreaktionen und Rubeosis diabetica. Von den Patienten angegebene Beschwerden, die den Verdacht auf eine Dupuytren'sche Kontraktur, ein Carpal-Tunnel-Syndrom, eine Angiopathie oder eine periphere Neuropathie ergaben, wurden registriert und von der LJM abgegrenzt.

Folgende laborchemische Kontrollen wurden bei jedem Besuch der Patienten durchgeführt: Blutzuckerkonzentration

postprandial(p.p.) (automatisierte Hexokinasemethode), Eiweißausscheidung im Spontanurin sowie Glukosebestimmung im 24-Stunden-Sammelurin des Vortages. Seit 1979 wurde in dreimonatigen Abständen regelmäßig der HbA1-Wert im Blut bestimmt (100)(Tab. 5). Einmal im Jahr erfolgten Bestimmungen der Transaminasen, der Triglycerid- und Cholesterinspiegel und des Gesamt-Eiweißes im Serum sowie der Kreatinin-Clearance. Jährlich wurde einmal eine Messung der Nervenleitgeschwindigkeit motorischer Nerven (n.peroneus, n.ulnaris, n.tibialis) zur Früherkennung einer Neuropathie vorgenommen. Bis zur Adoleszenz wurden eventuell mehrere Röntgenaufnahmen der Hand zur Knochenreifebestimmung (Greulich und Pyle) angefertigt. Einmal im Jahr wurden anamnestisch eventuell in der Familie aufgetretene Neuerkrankungen rheumatischer oder autoimmuner Genese, neurologische Störungen und Diabetes mellitus erfaßt. Bei allen kooperationsfähigen Patienten (in der Regel ab dem 7. Lebensjahr) wurde eine fluoreszenzangiographische Darstellung des Augenhintergrundes zur Früherkennung einer Retinopathie einmal im Jahr durchgeführt (16).

Ein im Jahre 1978 von B. Weber et al entwickelter SCORE diente retrospektiv zur Ermittlung der Güte der Stoffwechsellage (wie in einer anderen Arbeit erwähnt) (101) für die gesamte Dauer der Stoffwechselerkrankung, und wird seither in allen Studien, die zur Untersuchung diabetischer Folgeerkrankungen dienen, angewandt. Dieser Score ermöglicht außerdem eine getrennte Beurteilung der Stoffwechselsituation des ersten Jahres (Remissionsphase) und der weiteren Jahre nach Diabetesmanifestation:

Der Score erfaßt sämtliche Messungen der 24-Stunden-Glukosurie vom Vortage der poliklinischen Vorstellung, des postprandialen Blutzuckers, die Anzahl schwerer

hypoglykämischer (mit Bewußtseinsverlust) und ketoazidotischer Stoffwechselentgleisungen pro Jahr sowie Wachstums- und Gewichtsentwicklung. Alle Daten wurden nach den in der Tabelle 1 angegebenen Kriterien eingeordnet. Die 5 Stoffwechselparameter wurden unterschiedlich gewichtet (siehe Tabelle 1). Der Gewichtungsfaktor ging als Multiplikator in die Bewertung der Stoffwechselqualität ein. Alle für das erste Jahr nach der Diabetesmanifestation (Wachstums- und Gewichtsentwicklung wurden im ersten Jahr nicht berücksichtigt) und für die späteren Jahre getrennt erhobenen und gemittelten Einzelwerte wurden nach den Kriterien der Tabelle 2 für den gesamten Beurteilungszeitraum als "gut", "mäßig", "schlecht" klassifiziert. Die Qualitäten "gut", "mäßig" und "schlecht" wurden mit 4, 2 und 0 Punkten belegt, deren Multiplikation mit den Gewichtungsfaktoren für jeden Untersuchungsparameter eine einfache Zahl ergab. Die Summe aller so gewonnenen Zahlen ergab den Score für die Langzeitstoffwechselkontrolle jedes einzelnen Patienten als einfache Zahl. Die jeweiligen Streubereiche dieser Zahlen für die Gesamtbewertung der Stoffwechselkontrolle sind in der Tabelle 3 aufgelistet.

Die getrennte Beurteilung der Stoffwechsellage für das erste Jahr nach der Diabetesmanifestation erfolgte zur Überprüfung der Hypothese, daß die Qualität der Frühbehandlung besonderen Einfluß auf die Entwicklung der Mikroangiopathie nehme (20).

Die medizinische und psychosoziale Betreuung der Patienten und ihrer Eltern in der poliklinischen Sprechstunde dient dem Ziel einer Optimierung der Stoffwechsellage. Die Patienten, bzw. ihre Eltern sind angehalten, täglich Harnzuckerausscheidung, Urinmenge, Ketonurien, hypoglykämische Episoden und andere, die Stoffwechselsituation bestimmen-

de Faktoren, wie Infekte und Diätfehler, in einem Heft zu notieren. Mit Hilfe dieser "Tagebuchaufzeichnungen", sowie mit den bei uns durchgeführten Untersuchungen und Laborbestimmungen werden, unter Berücksichtigung anamnestisch ermittelten Probleme und Beschwerden, mit den Patienten die Stoffwechselsituation und die damit zusammenhängenden Probleme erörtert (Tab. 8).

Alle Daten unserer Patienten werden nach jeder Konsultation erfaßt und zur statistischen Auswertung sowie zur Beurteilung unserer Therapie genutzt.

## 3.2. UNTERSUCHUNG AUF DIABETISCHE GELENKSTEIFE

### 3.2.1. Klinische Untersuchung

Zur Prüfung der Streckfähigkeit der Hand- und Fingergelenke wurden die Patienten aufgefordert, ihre Hände mit der Palmarseite mit gestreckten, leicht gespreizten Fingern gegeneinander zu drücken ("betende Hände" = Foto 1).

Normalerweise erfolgt eine vollständige Berührung beider Hände und Finger bei einer 180° Extension interphalangealer und metacarpophalangealer Gelenke (IPG, MCP). Bei unsicherem Ergebnis wurden die Patienten aufgefordert, die Hände einzeln maximal gestreckt auf die Tischplatte zu legen (Foto 2). Entstand zwischen den Händen bzw. der Hand und der Tischplatte eine Lücke (aktive Extensionseinschränkung), die typischerweise am 5. Finger beginnt, erfolgte eine Prüfung der passiven Extensionsfähigkeit durch den Untersucher. Dieser versuchte, die Lücke zwischen den Fingern des Patienten bzw. zwischen Finger und Tischplatte durch Zusammendrücken zu schließen (Foto 3). Gelang dies ohne Schwierigkeiten, handelte es sich um eine nicht verifizierbare, leichte, d.h. nicht fixierte Beugefehlhaltung, die dann nicht im Sinne einer LJM bewertet wurde. Bei eindeutig nachgewiesener Beugekontraktur (passive und aktive Extensionshemmung) der Finger wurden weitere Gelenke auf normale Beuge- und Streckfähigkeit untersucht.

Diese Untersuchung wurde unabhängig von mindestens 2 Ärzten bei jeder Vorstellung durchgeführt.

Eine Verletzung des betroffenen Gelenkes und eine Fraktur

des betroffenen Fingers wurde anamnestisch ausgeschlossen.

### 3.2.2. Stadieneinteilung der Diabetischen Gelenksteife

Die Untersuchungsergebnisse wurden nach einer von Rosenbloom et al entwickelten und von uns modifizierten Stadieneinteilung folgendermaßen bewertet (Tabelle 9):

Grad 0:

Keine aktive und passive Bewegungseinschränkung, d.h. volle Extensionsfähigkeit oder symmetrische, leichte, aktive Extensionseinschränkung (meist der fünften Finger) mit Korrekturmöglichkeit bei passiver Streckung. Unauffällige Röntgenbefunde der Hände, keine Funktionseinschränkung, Hautbeteiligung über den betroffenen Gelenken minimal bis fehlend.

Grad 1:

a) Aktive und passive Bewegungseinschränkung eines oder zweier IPG der 5. Finger (symmetrisch beidseits),
b) aktive und passive Bewegungseinschränkung der 5. Finger an IPG und MCPG oder und eines IPG des 4. Fingers symmetrisch beidseits. Röntgenbefunde der Hände unauffällig, keine Funktionseinschränkung, Hautbeteiligung über den betroffenen Gelenken mäßig ausgeprägt.

Grad 2:

Mehr als 3 kleine Gelenke in aktiver und passiver Extensionsfähigkeit eingeschränkt mit zusätzlicher Beteiligung der Handgelenke oder der HWS oder eines weiteren großen Gelenkes. Beginnende Gelenkfehlstellung im Röntgenbild der Hände nachweisbar sowie beginnende Funktionseinschränkung.

Grad 3:

Fixierte Beugekontrakturstellung der Hand- und Fingergelenke mit Beteiligung großer Gelenke. Röntgenaufnahmen der Hand pathologisch wie bei fixierter Beugekontraktur, deutliche Funktionseinschränkung der Hände, Haut verdickt, gespannt, straff und wächsern-glänzend.

In der Literatur gibt es keine einheitliche Stadieneinteilung der LJM (Tabelle 10). Zum Teil wird die vom Erstbeschreiber Rosenbloom vorgeschlagene Einteilung benutzt (34,35,75), z.T. die von Benedetti et al beschriebene (7,8), oder es wird eine nach einem der beiden zitierten Autoren modifizierte Skala angewandt (43,44,45,104). Einige Untersucher beschrieben lediglich die LJM mit ihren Symptomen, ohne jedoch eine Stadieneinteilung vorzunehmen (1,3,4,13,14,55,56,79,89,93). Rosenbloom selbst modifizierte seine 1975 bzw. 1976 vorgeschlagene Einteilung der LJM, indem er engere Definitionen vorschlug und mehrere größere Gelenke mit einbezog (76,77,78).

### 3.2.3. Abdruckverfahren und Fotodokumentation

Bei deutlicher Bewegungseinschränkung der Finger oder/ und der Hände wurde ausnahmsweise auch ein Hand-Abdruck zur Dokumentation angefertigt. Dazu wurden die Hand- und Fingerflächen mit Stempelfarbe bestrichen und der Patient aufgefordert, die Handflächen mit maximaler Extension auf ein Blatt Papier zu drücken. Bei normaler Extensionsfähigkeit kommen dabei die gesamte Handfläche und die Finger vollständig zum Abdruck (Foto 4). Bei einer Extensionseinschränkung wird die abgedrückte Handfläche insgesamt kleiner. Unter Umständen zeichnen sich nur noch Thenar und Hypothenar als schmaler Saum ab, von den Fingerflächen der betroffenen Finger erscheinen in einem solchen Fall nur noch die Fingerspitzen (Foto 5). Die betroffenen Gelenke einiger Patienten mit ausgeprägter LJM wurden zur Dokumentation fotografiert (Foto 1,2,3,5).

### 3.2.4. Laborchemische Untersuchungen zum Ausschluß anderer ursächlicher Krankheiten.

Bei Patienten mit LJM wurden zum Ausschluß rheumatischer Krankheiten die Rheumafaktoren und AST im Serum bestimmt.

### 3.2.5. Röntgenaufnahmen

Die regelmäßig jährlich durchgeführten Röntgenaufnahmen der Hand zur Bestimmung des Knochenreife-Alters dienten bei Patienten mit LJM zum möglichen Ausschluß oder Nachweis von Gelenk- oder Knochenveränderungen durch andere Erkrankungen. Sie wurden in der Röntgenabteilung unserer Klinik durchgeführt und bewertet.

### 3.2.6. Anamnese

Patienten mit positiven Untersuchungsergebnissen im Sinne einer LJM wurden nach rheumatischen Erkrankungen, früheren Verletzungen, Frakturen oder beruflich bedingten Ursachen der Bewegungseinschränkung befragt. Soweit möglich, wurden Eltern und Geschwister zum Nachweis oder Ausschluß einer familiären Häufung ebenfalls auf das Vorliegen einer LJM untersucht.

### 3.2.7. Hautinspektion und -Palpation

Wir beschränkten uns auf eine Inspektion und Palpation der Hautareale über den durch LJM betroffenen Gelenken und prüften sie auf Konsistenz und Elastizität. Patienten mit LJM haben eine mit der Erkrankungsdauer zunehmend dicker werdende, wächsern-blasse Haut über den betroffenen Gelenken, die sich unelastisch anfühlt und sich vom Unterhautfettgewebe schwer abheben läßt. Der erhobene Hautbefund wurde mit zur Bewertung des LJM-Stadiums herangezogen.

### 3.3. KONTROLLEN

Als Kontrollkollektiv diente eine heterogene Gruppe von 200 stoffwechselgesunden Kindern und Jugendlichen (104 männliche, 96 weibliche) deren Familienanamnese keinen Hinweis auf Diabetes mellitus oder rheumatische Erkrankungen ergab. Die Kinder und Jugendlichen waren normgewichtig, normal groß und zwischen 1 und 21 Jahre alt.

### 3.4. STATISTIK UND AUSWERTUNG

#### 3.4.1. Untersuchungsparameter und Auswertung

Eine regelmäßige poliklinische Betreuung der Patienten mit IADM erfolgt in unserer Klinik seit 1963. Die Beschreibung der LJM, als mögliche Komplikation bei langbestehendem Diabetes mellitus, wurde jedoch erstmals durch Rosenbloom et al und Grgic et al (34,72) 1974 1975 veröffentlicht. Wir begannen die Untersuchung auf LJM bei unseren Patienten 1978. Erst im Laufe der folgenden 4 Jahre konnten wir alle Patienten erfassen.

Wir konnten in dieser Studie deshalb nur eine Querschnittsuntersuchung durchführen, da wir bei vielen Patienten den Manifestationszeitpunkt für die LJM nicht kennen und auch eine Progression nicht statistisch zuverlässig belegen können. Klinische Daten unserer Patienten wie Alter, Größe, Pubertätsgrad, Geschlecht und Blutdruck sowie die HLA-Antigene, Triglyceride und Cholesterin im Serum, Kreatinin-Clearance wurden bestimmt und ebenso wie diabetes-

spezifische Faktoren (HbA1, postprandialer Blutzuckerwert, Glukosurie, Insulindosis, Stoffwechseleinstellung) mit der LJM-Praevalenz in Beziehung gesetzt. Es wurden Häufigkeitstabellen zur LJM bezüglich der Stadien erstellt. Der Einfluß dieser verschiedenen Faktoren auf die Praevalenz der LJM wurde durch Mittelwert-Berechnung und Querschnittsanalyse mittels Chi-Quadrattest (Vier- und Mehrfeldertafeln) und T-Test berechnet.

## 3.5. TABELLEN

**Tabelle 1: STOFFWECHSELKONTROLLE**

| Parameter (Multiplik.) | Stoffwechselkontrolle gut | mäßig | schlecht | Wertigkeit |
|---|---|---|---|---|
| 24-h Glukosurie (in Gramm) | < 20 | 20-39 | > 40 | 4 |
| BZ pp (mg/dl) | < 200 | 200-300 | > 300 | 2 |
| Ketoazidosen | 0 | 1-2 | 3 | |
| u.Hypoglykämien | 0-1 | 2-3 | 4 | |
| (Anzahl/Jahr) | | | | 2 |
| Wachstum* | in der Perc. | Änderung der Perc. ↘ | | 2 |
| Gewicht* | in der Perc. | zu dick = Änder. der Perc. ↖ | | 1 |

*können erst ab dem 2. Diabetesjahr bewertet werden

**Tabelle 2:** Bewertung der Einzelfaktoren über die Zeit

| Bewertung | Kriterien |
|---|---|
| gut (4P) | $\geq$ 75% gute Werte |
| mäßig (2P) | $\geq$ 50-74% gute Werte und 75% gute + mäßige Werte |
| schlecht (0P) | $<$ 50% gute Werte oder 75% gute und mäßige Werte |

**Tabelle 3:** Gesamt-Stoffwechselbewertung (Punkte-Score)

| Bewertung | 1. Jahr (Punkte) | weitere Jahre (Punkte) |
|---|---|---|
| gut | 24-32 | 33-44 |
| mäßig | 16-23 | 22-32 |
| schlecht | 0-15 | 0-21 |

Tabelle 4: modifizierte Stadieneinteilung der Retinopathie (41)

| | |
|---|---|
| Stadium 0 | Keine Auffälligkeiten |
| Stadium 1 | 1-5 Mikroaneurysmen |
| Stadium 2 | 6-10 Mikroaneurysmen |
| Stadium 3a | 11-50 Mikroaneurysmen, $< 25$ Leakages* an einem Auge |
| Stadium 3b | $> 50$ Mikroaneurysmen, und $\geq 25$ Leakages* an einem Auge |
| Stadium 4a | intraretinale Neovascularisationen |
| Stadium 4b | epiretinale Neovascularisationen |
| Stadium 4c | präretinale Neovascularisationen |

* Kontrastmittelaustritt aus den Gefäßen

**Tabelle 5: HbA1-Bestimmung**

HbA1: Das glykosilierte Haemoglobin wurde chromatographisch mit der Mikrosäulen-Methode als Gesamtfraktion HbA1 und als stabiles HbA1(s) gemessen (100). Die Mittelwerte der Messungen der stabilen Fraktion in den Jahren 1979-1982 erlaubten eine Klassifizierung des Stoffwechsels in "gut", "mäßig" oder "schlecht" unter Berücksichtigung des Mittelwertes und der Standardabweichung eines stoffwechselgesunden Kontrollkollektivs (im Mittel 5,9 +- 0,9%, HbA1 - stabile Fraktion). Als "gut" wurden Mittelwerte bewertet bis 8,5% (+3SD), als "mäßig" Werte zwischen 8,5% - 10,5% (3.-5.SD) und als "schlecht" wurden HbA1(s)-Werte bestimmt, die im Mittel über 10,5% (5. SD) lagen. Die Grenzen zwischen "gut", "mäßig und "schlecht" wurden nicht willkürlich gewählt,sondern sind durch eine vergleichende Untersuchung an 69 Patienten ermittelt worden: Bei diesen Patienten wurde über 17 Monate die Stoffwechsellage nach dem Score (Tabelle 1,2,3) ermittelt, sowie paralell dazu die HbA1-Werte im Blut bestimmt. Die mittleren HbA1-Werte wurden für die Score-Klassifizierung beurteilt und danach die Grenzen festgesetzt, um so eine gleiche Bewertung des Stoffwechsels zu erhalten für HbA1 und Score. Die für die Klassifizierung der Stoffwechsellage benutzten Grenzen der HbA1-Klassen war mit denen durch den Score ermittelten Güteklassen vergleichbar. Die Korrelation zwischen dem Gesamt-HbA1 und dem Score lag mit r = 0,77 und zwischen stabilem HbA1 und Score mit r = 0,75 hoch.

| | | | |
|---|---|---|---|
| gut: | Mittelwerte | $\leq$ 8,5% | (+ 3 SD) |
| mäßig: | " | 8,5 - 10,5% | (3.-5.SD) |
| schlecht: | " | $\geq$ 10,5% | (>5.SD) |

Tabelle 6: HLA-Einteilung

Die HLA-Typisierung erfolgte nach der NIH-Technik durch Dr. R. Malchus in der Blutbank des Klinikum Charlottenburg der FU Berlin (100). Wie zu erwarten, wurden bei unseren Patienten mit IADM in der HLA-A,B,C-Typisierung gegenüber einem Vergleichskollektiv (n=1210) statistisch erhöhte Frequenzen der Merkmale B8, B15, B18 festgestellt ($p < 1\%$)

| HLA-Merkmal | Pat.IADM | Kontrollen | relat. Risiko |
|---|---|---|---|
| B8 | 43,1% | 21,0% | 2,9 |
| B15 | 24,4% | 13,6% | 2,1 |
| B18 | 18,7% | 9,1% | 2,3 |

Tabelle 7: Stoffwechselkontrolle nach Score getrennt beurteilt für das 1. Jahr (Remissionsphase) und für die folgenden Jahre nach Krankheitsbeginn, sowie im Vergleich zum HbA1-Wert.

| Stoffwechselkontrolle: | gut | mäßig | schlecht |
|---|---|---|---|
| Score im 1. Jahr | 41,0% | 32,0% | 27,0% |
| Score jenseits des ersten Jahres | 15,3% | 43,7% | 41,0% |
| HbA1(s)-Mittelwert | 19,7% | 38,1% | 42,2% |

Tabelle 8: Definitionen der Stoffwechseleinstellung

| | | |
|---|---|---|
| Hypoglykämie | : | leicht: nur Zeichen der Gegenregulation<br>schwer: mit Zeichen des Substanzmangels |
| Ketonurie | : | selten: in 1-2 Proben seit der letzten Vorstellung<br>häufig: in über 2 Proben seit der letzten Vorstellung<br>leicht: Ketostix einfach positiv oder in Verbindung mit niedriger Zuckerausscheidung*<br>schwer: mehr als einfach Ketostix positiv an 2 aufeinander folgenden Tagen bei hoher Zuckerausscheidung |
| Ketoazidose | : | (Basendefizit) BE über -15 mval/l |
| Kostabweichungen: | | mehr als 2 Broteinheiten (BE) und 10g Fett/24 Stunden ohne Austausch an mehr als 30% der Tage seit der letzten Vorstellung |

*Ketostix der Firma AMES mit Farbskala im rosa bis violett-Bereich abzulesen nach 6 Skalenwerten in mg/dl.

Die Tabellen 1-8 sind aus der Arbeit von B. Weber et al (101) entnommen, die im Rahmen dieser Komplikationsstudie erarbeitet worden sind.

**Tabelle 9: LJM-Stadieneinteilung**

LJM-Einteilung in Stadien

| LJM | Gelenke | Funktions-einschränkung | Haut | Röntgen |
|---|---|---|---|---|
| 0 | symmetrisch beide Hände und Finger, keine aktive und passive oder nur aktive Extensionseinschränkung der V. Finger | Ø | o.B. | o.B. |
| I° | a) aktive und passive Bewegungseinschränkung des 1. oder 2. Interphalangealgelenks des V. Fingers symmetrisch beids. | Ø | min. verdickte, wächserne Haut über den betroffenen Gelenken | o.B. |
| | b) oder aktive und passive Bewegungseinschränkung des V. Fingers von Interphalangeal- und Metacarophalagealgelenks | Ø | wie oben | o.B. |
| | c) oder/und 1. Interphalangealgelenk des IV.Fingers und 1. Interphalangealgelenks des V. Fingers oder Metacarophalangealgelenks symmetrisch bds. | Ø | wie oben | o.B. |
| II° | ≥3 kleine Gelenke der Finger mit aktiver und passiver Bewegungseinschränkung und Handgelenk und/oder HWS und/oder 1 weiteres großes Gelenk symmetrisch beidseits | vorhanden | deutlich sichtbare Hautbetroffenheit über den betroffenen Gelenken | leichte Fehlstellung im Rö-Bild sichtbar |
| III° | fixierte Beugekontraktur der Hände und Finger und weitere Gelenke betroffen | vorhanden | straff, gespannt, glänzend, wächsern, verdickt auch an Rumpf und ges.Extremitäten | Beugekontrakturen sichtbar |

Tabelle 10: LJM-Stadieneinteilung - Literaturvergleich

| | BENEDETTI, A. et al.<br>Ped. Adol. End.<br>9:149-155 (1981) | BRICE, J.E. et al.<br>Diab. Suppl.<br>1:16A (1983 | GRGIC A. et al.<br>J. Pediatr.<br>88:584-588 (1976) | ROSENBLOOM, A.L. et al.<br>J. Pediatr.<br>101:874-878 (1982) | HORTER, P. et al.<br>Monatsschr. Kinderheilk.<br>131:582-686 (1983) |
|---|---|---|---|---|---|
| Untersuch.-Methode | Hände auf Tisch, Plethysmographie, Filmabdruck der Hände, Hautveränderungen notiert | "betende Hände" + auf Tischplatte, jeder Finger einzeln beurteilt u. in Stadien eingeteilt (nur die Hände betreffende Einteilung) | auf Tischplatte, symmetrisch bds., Extensionseinschränkung meist V. Finger, Rö bei LJM II° u. III° | "betende Hände und Bestimmung der Bewegungswinkel aller Gelenke | "betende Hände" und Flexionsprüfung mit Faustschluß, Abdruckverfahren mit Stempelfarbe |
| Stadium 0 | keine Bewegungseinschränkung | kein Finger betroffen | | einseitige oder zweifelhafte Befunde = neg. | keine Bewegungseinschränkung |
| Stadium I | = 2 Finger (IV.+V.) aktiv, symmetrisch, gleichseitige Extensionseinschränkung, keine Funktionseinschränkung, Rö-Befund unauffällig | milde aktive Extensionseinschränkung durch passive Ausgleichung d. Untersuchers ausgleichbar, aktive milde Gelenksbeweglichkeitseinschränkung | 1 Finger (meist V.), meist 1.-2. prox.IPG aktiv u. passiv eingeschränkt | mild: 1 oder 2 IPG u./ oder 1 großes Gelenk u./oder 1 MCP-Gelenk bds., aktiv u. passiv symmetrische Bewegungseinschränkung | 1 Finger (prox. u./oder dist. Fingergelenk |
| Stadium II | >2 Finger aktive und passive Extensionseinschränkung und geringgradige Funktionseinschränkung, Rö-Befund min.pathol. | schwere Gelenksdeformität aktiver u. passiver Extensionseinschränkung der Hände und Finger | ≥2 Finger aktiv u. passiv, meist IV. u. V. Finger bds., symmetrische Extensionseinschränkung | moderate: ≥3 IPG oder ≥1 Finger u. 1 großes Gelenk bds. oder 1 Fingergelenk u. 1 MCP u. 1 großes Gelenk bds. aktive u. passive Bewegungseinschränkung | wie II° + 1 oder 2 Handgelenke |
| Stadium III | alle Finger beider Hände u. Handgelenke schwere Palmarkontrakturhaltung, Rö: axiale Deviation u. Ankylose | | | schwer: wie II° + Wirbelsäule oder/und sichtbare Handdeformation = Kontrakturstellung | wie III° + 1 weiteres Gelenk (Schulter, HWS u.a.) |

## IV. ERGEBNISSE

### 4.1. DIE PRAEVALENZ DER DG (LJM) ENDE 1982

Nach Abschluß der Studie Ende 1982 wurden folgende Ergebnisse ermittelt: Von 322 Patienten mit IADM wiesen 100 Patienten (31,1%) eine LJM auf. Bei 65 von diesen 100 wurde eine LJM I. Grades und bei 35 eine LJM II. Grades diagnostiziert (Abb. 4).

Die Praevalenz der LJM bei einem Kontrollkollektiv von 200 stoffwechselgesunden Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 21 Jahren (52% Knaben und 48% Mädchen) lag bei 2%, darunter keine LJM II. Grades.

Bei der Untersuchung des Einflusses unveränderlicher und stoffwechselabhängiger Parameter auf die Entwicklung der LJM ergaben sich verschieden große Untersuchungskollektive. Die unterschiedlichen Zahlen für die einzelnen Untersuchungskollektive resultieren aus den unterschiedlichen Zeitpunkten des Beginns der poliklinischen Betreuung, sowie aus einer unterschiedlichen Vorstellungsfrequenz im Beobachtungszeitraum. Dadurch ergaben sich geringgradig uneinheitliche Verteilungen der LJM in den einzelnen Untersuchungen.

## 4.2 EINFLUSS UNVERÄNDERLICHER PARAMETER AUF DIE ENTWICKLUNG DER LJM BEI DIABETES MELLITUS

### 4.2.1. Abhängigkeit der LJM vom Alter

Die 322 Patienten im Alter von 1 bis 32 Jahren wurden in 3 Altersklassen unterteilt:
I. 0- 9 Jahre = 10,6% der Patienten,
II. 10-14 Jahre = 28,9% der Patienten,
III. ab 15 Jahre = 60,5% der Patienten. Der Anteil der LJM-positiven Patienten stieg mit zunehmendem Alter an:
bei den 0- 9 Jährigen = 11,7%,
bei den 10-14 Jährigen = 29,0%,
bei den $\geq$ 15 Jährigen = 33,9%.
Bei den 195 Patienten, die älter als 15 Jahre waren, fanden wir bei einer weiteren Unterteilung bei 39,5% der 15-19 Jährigen und bei 28,2% der über 19 Jährigen eine LJM. Mit einer Signifikanz von $p < 5\%$ war eine Abhängigkeit der LJM vom Alter anzunehmen. Für eine Unterteilung der LJM-positiven Patienten in die Stadien I und II waren die Patientenzahlen in den einzelnen Zellen zu klein, um statistisch verwertbare Aussagen über die Verteilung zuzulassen. Das Durchschnittsalter der Patienten in den beiden Gruppen (Patienten mit und ohne LJM) war gleich, die Patienten mit LJM Stadium II waren jedoch im Schnitt älter (17,9 +- 3,6 Jahre) als Patienten mit LJM I. Grades (16,0 +- 3,4 Jahre) ($p < 5\%$).

Zusammenfassend ergibt sich eine deutliche Abhängigkeit der LJM-Entwicklung vom Alter der Patienten (Abb. 6). Die LJM zeigte sich häufiger, je älter die Patienten wurden. Erst nach der Pubertät nahm sie nicht mehr an Häufigkeit

zu.

### 4.2.2. Beziehung von LJM und Geschlechtsverteilung

Bei der nach Geschlecht getrennten Untersuchung der 322 Patienten, fand sich unter den 51,9% Knaben und den 48,1% weiblichen Patienten keine signifikant unterschiedliche Prävalenz der LJM: 34% ♂, 28% ♀ ($p \geq 5\%$).

### 4.2.3. Abhängigkeit der LJM von der Pubertätsentwicklung

Von 248 Patienten mit IADM lag eine Bewertung des Pubertätsentwicklungsstandes nach Tanner (90) vor. Die Patienten wurden nach ihrer Pubertätsreife in drei Klassen eingeteilt: Pubertätsgrade I+II = 35,5%, Pubertätsgrade III+IV = 21,0%, Pubertätsgrade V+(VI) = 43,5%. 36,3% der 248 Patienten wiesen eine LJM auf, davon 61,2% Grad I und 38,8% Grad II. Mit zunehmender Pubertätsreife nahm die Anzahl der Patienten mit LJM prozentual zu: Pubertätsstadium I+II = 23,9%, Pubertätsstadium III+IV = 42,3%, Pubertätsstadium V+(VI) = 43,5%. Diese Abhängigkeit war statistisch signifikant ($p < 1\%$) für die Pubertätsstadien I+II versus III+IV, bzw. I+II versus V+(VI) (Abb.7).

### 4.2.4. Abhängigkeit der LJM von der Körpergröße

Bei 285 Patienten mit IADM bestimmten wir die Körpergröße nach geschlechtsgetrennten Percentilenkurven und bildeten 4 Größenkategorien. Dabei ergab sich für unser Patientenkollektiv eine Normalverteilung:

In die Percentilenklasse I (< 25.Perc.) fielen 23,2%,
in die Percentilenklasse II (25-50.Perc.) 21,4%,
in die Percentilenklasse III (50-75.Perc.) 24,6%,
in die Percentilenklasse IV (>75.Perc.) 30,9% der Patienten.

Bei den Patienten mit LJM waren die Kleinwüchsigen (0-25. Percentile = 51,5% und 25-50. Percentile = 32,8%) überrepräsentiert. Aber auch bei den Großwüchsigen (>75. Percentile) waren vermehrt Patienten mit LJM (33%) zu finden und zwar ohne Geschlechtsunterscheidung. Es läßt sich für unser Kollektiv nachweisen, daß bei kleinwüchsigen Patienten häufiger eine LJM gefunden wurde als bei Patienten der übrigen Größenkategorien. Der Zusammenhang zwischen LJM und Kleinwüchsigkeit war statistisch signifikant ($p<1\%$) (Abb. 8).

### 4.2.5. Beziehung zwischen LJM und systolischem, diastolischem und mittlerem Blutdruck

Wir bestimmten bei 283 Patienten mit IADM, (davon 35,3% LJM-positive Patienten) die Mittelwerte von systolischem, diastolischem und mittlerem Blutdruck. Der mittlere

Blutdruck ist definiert als: dia. BD + $\frac{\text{syst. BD - dia.BD}}{3}$

Die systolischen Blutdrucke waren sowohl für die LJM-positiven als auch für die LJM-negativen Patienten mit im Mittel 123 +- 13 mmHg bzw. 120 +- 12 mmHg vergleichbar.

Die mittleren diastolischen Blutdruckwerte ergaben für Patienten mit LJM gegenüber Patienten ohne LJM signifikant unterschiedliche Werte: 75 +- 9 mmHg und 71 +- 9 mmHg ($p<1\%$). Patienten mit LJM hatten einen im Durchschnitt signifikant höheren mittleren Blutdruck als Patienten ohne LJM: 91 +- 9 mmHg bzw. 88 +- 9 mmHg ($p<1\%$). Eine Unterteilung der LJM positiven Patienten nach LJM Grad I und II ergab bei der Messung der systolischen, diastolischen und mittleren Blutdrucke für beide Patientengruppen keine signifikant unterschiedlichen Werte.

Wir untersuchten weiterhin bei 283 Patienten die Beziehung zwischen der LJM und der Höhe des Mitteldruckes und teilten die Blutdruckwerte in 3 Klassen ein:
I. Blutdruck unter 95 mmHg = 76% der Patienten,
II. Blutdruck 95-104 mmHg = 18% der Patienten,
III. Blutdruck über 105 mmHg = 6% der Patienten.
Der Anteil der LJM-positiven Patienten (Gesamtpraevalenz 35,3%) betrug 30,7% in Klasse I, 52,9% in Klasse II und 41,2% in Klasse III. Auffällig ist der signifikant höhere Anteil der LJM-positiven Patienten in den Klassen über 95 mmHg ($p=1\%$). Hierbei ist jedoch zu beachten, daß beide, der Blutdruck und die LJM altersabhängige Variable sind (Blutdruck:Alter $r = 0,68$) (101).

### 4.2.6. Beziehung zwischen LJM und HLA-Merkmalen

Eine HLA-Antigenbestimmung wurde bei 275 Patienten mit IADM vorgenommen (HLA-loci A,B,C) (Tabelle 6). Wir fanden lediglich für HLA-B7 eine Beziehung zur LJM-Praevalenz. Von den 90 LJM-positiven Patienten wiesen 20,0% das HLA-B7 Antigen auf, während das B7-Merkmal bei den 185 LJM-negativen Patienten nur 8,6% ausmachte. Von 34 HLA-B7 Merkmal-Trägern hatten 53% eine LJM, während von den 271 Patienten ohne HLA-B7-Antigen 30% eine LJM aufwiesen. Das bedeutet, eine LJM fand sich häufiger bei HLA-B7-Trägern, als bei HLA-Merkmals-Trägern, deren HLA-Antigen als Risikofaktor für Diabetes mellitus bekannt ist (21,60). Dieser Zusammenhang war signifikant ($p < 5\%$), läßt sich jedoch nicht erklären.

### 4.2.7. Abhängigkeit der LJM vom Alter bei Erstmanifestation des Diabetes mellitus

322 Patienten mit IADM wurden bezüglich ihres Diabetes-Manifestationsalters in 3 Klassen unterteilt:

I. Manifestationsalter 0-4 Jahre 23,3% der Patienten,
II. Manifestationsalter 5-9 Jahre 35,1% der Patienten,
III. Manifestationsalter ab 10 Jahre 41,6% der Patienten.

Von den 322 Patienten waren 100 Patienten LJM-positiv (31,1%), davon wiesen 65,0% eine LJM I. Grades und 35,0% eine LJM II. Grades auf.

Eine LJM fand sich häufiger bei Patienten mit jüngerem Manifestationsalter als bei Patienten die später manifestierten (von 38,7% über 34,5% nach 23,9%). Dies wurde noch deutlicher, wenn die Patienten in zwei

Manifestationsgruppen - bezogen auf einen willkürlich angenommenen Pubertätszeitpunkt eingeteilt wurden ( d. h. vor und nach dem 12. Lebensjahr). Ausgehend von der Tatsache, daß 50% der Mädchen mit 11 Jahren und 50% der Knaben mit 13 Jahren in die Pubertät kommen, wurde als mittlerer Wert für den Pubertätsbeginn ein Alter von 12 Jahren angenommen. Trotzdem kam es bei dieser rein als statistisch experimentell gewählten Alterstrennung zu einer deutlich unterschiedlichen LJM-Häufung: 36,9% der Patienten die vor dem 12. Lebensjahr ihren Diabetes manifestierten, aber nur 12,8% derjenigen die nach dem 12. Lebensjahr manifestierten, wiesen eine LJM auf ($p < 0,1\%$) (Abb. 9).

## 4.3. BEZIEHUNG VON LJM UND STOFFWECHSELABHÄNGIGEN PARAMETERN

### 4.3.1. Abhängigkeit der LJM von der Diabetesdauer

Unser Patientenkollektiv von 322 Patienten mit IADM - davon 31,1% mit LJM - wurde bezüglich der Diabetesdauer in drei Klassen eingeteilt: I. Diabetesdauer 0-4 Jahre (40,4%), II. Diabetesdauer 5-9 Jahre (33,5%), III. Diabetesdauer über 10 Jahre (26,1%).

Der Patientenanteil mit LJM stieg mit zunehmender Diabetesdauer in den drei Klassen von 15,4% über 38,9% auf 45,2% an. Die Abhängigkeit zwischen Diabetesdauer und LJM-Entwicklung war signifikant ($p<1\%$).

Eine Unterteilung der 100 LJM-Patienten in die Stadien I und II war wegen der niedrigen Patientenzahlen in der Gruppe der Patienten mit einer Diabetesdauer von mehr als 15 Jahren statistisch nicht aussagekräftig. Insgesamt zeigte sich jedoch eine Tendenz der Zunahme der LJM beider Schweregrade mit der Diabetesdauer (Abb. 10).

Bei der Mittelwertbestimmung der durchschnittlichen Diabetesdauer für Patienten mit und ohne LJM fanden wir, daß die LJM-negativen Patienten im Durchschnitt eine kürzere Diabetesdauer hatten (6,6 +- 5,3 Jahre) als die LJM-positiven Patienten (9,0 +- 4,6 Jahre). Der Unterschied war im T-Test mit $p < 1\%$ signifikant. Die Aufteilung der LJM- positiven Patienten in LJM Grad I und II ergab ebenfalls eine kürzere Diabetesdauer (8,1 +- 4,3 Jahre) für Patienten mit LJM I. Grades gegenüber Patienten mit LJM II. Grades (10,6 +- 4,9 Jahre) ($p<0,1\%$).

### 4.3.2. Abhängigkeit der LJM von HbA1-Mittelwerten

270 Patienten mit IADM, davon 97 mit LJM, wurden auf Grund ihrer seit 1979 ermittelten durchschnittlichen HbA1-Werte in drei Klassen entsprechend der Qualität ihrer Stoffwechseleinstellung ("gut", "mäßig", "schlecht") unterteilt (Tabelle 5): Von 270 Patienten hatten 19,7% HbA1-Werte unter 8,5%, 38,1% HbA1-Werte zwischen 8,5-10,5% und 42,2% der Patienten lagen mit ihren HbA1-Werten über 10,5%.

Bei der Betrachtung der 97 LJM-positiven Patienten zeigte sich ebenfalls ein deutlicher Unterschied zwischen "guter" - "mäßiger" - "schlechter" Stoffwechsellage (HbA1). 9,3% waren "gut", 34,0% waren "mäßig" und 56,7% waren "schlecht" eingestellt.

Wurden die LJM-positiven Patienten nach LJM Grad I und Grad II unterteilt,
fanden sich bei den "gut" eingestellten Patienten 11,3% mit LJM Grad I und 5,7% mit LJM Grad II,
bei den "mäßig" eingestellten Patienten 23,3% mit LJM Grad I und 8,7% mit LJM Grad II,
und bei "schlecht" eingestellten 29,8% mit LJM Grad I und 18,4% mit LJM Grad II.

Von den "gut" eingestellten 53 Patienten hatten 17% eine LJM (11,3% LJM Grad I, 5,7% LJM Grad II), von den 103 "mäßig" eingestellten Patienten hatten 32% eine LJM, (23,3% LJM Grad I, 8,7% LJM Grad II) und von den 114 "schlecht" eingestellten Patienten wiesen 48,2% eine LJM auf (29,8% LJM Grad I, 18,4% LJM Grad II). Die LJM-Häufigkeit nahm signifikant von "guter" über "mäßige" nach "schlechter" Stoffwechsellage zu ($p < 1\%$) (Abb. 12).

Die mittleren HbA1-Werte lagen für Patienten mit LJM signifikant höher als für Patienten ohne LJM: 10,84 +- 1,93% und 9,89 +-2,05% ($p<0,1\%$), so daß wir einen deutlichen Zusammenhang von schlechter Stoffwechsellage (bezüglich des HbA1-Wertes) und der LJM-Entwicklung herstellen konnten.

### 4.3.3. Beziehung zwischen LJM und Stoffwechsel-Einstellung (Score)

Von 134 Patienten mit IADM im ersten Jahr nach Manifestation und von 183 Patienten in den darauffolgenden Jahren wurde die Stoffwechseleinstellung untersucht und nach einem Score eingeteilt (Tabellen 1,2,3).

Die Untersuchung im ersten Manifestationsjahr ergab nach der Score-Einteilung 27% "schlecht", 32% "mäßig" und 41% "gut" eingestellte Patienten. Ein Zusammenhang zwischen der Stoffwechseleinstellung im ersten Jahr nach Diabetesmanifestation und einer LJM-Entwicklung ließ sich statistisch nicht nachweisen. (LJM-Anteile: 41,7%, 46,5% und 36,4% in den Score-Klassen "schlecht", "mäßig", "gut").

Die Untersuchung der Abhängigkeit von LJM-Entwicklung und Stoffwechseleinstellung (Score) jenseits der Remissionsphase ergab eine deutliche Tendenz, wenn auch keine signifikanten Unterschiede zwischen LJM-negativen und LJM-positiven Patienten: Von 183 Patienten mit IADM wiesen 41,0% eine LJM auf. Von diesen Patienten mit LJM waren 41,0% "schlecht", 43,7% "mäßig", 15,3% "gut" eingestellt (Abb. 14).

Bei den "gut" Eingestellten fanden sich 25,0% mit LJM,
bei den "mäßig" Eingestellten 41,3% mit LJM,
bei den "schlecht" Eingestellten 46,7% mit LJM.

### 4.3.4. Abhängigkeit der LJM von Stoffwechsel-Einzelparametern

**Mittlere Harnzuckerausscheidungen im 24-Stunden-Urin häuslicher Messungen**

Bei 266 Patienten mit IADM (34,6% LJM-positiv) wurden von 1977 bis 1982 häusliche Harnzuckerkontrollen vorgenommen und die Werte über diesen Zeitraum von uns gemittelt.

Bei 72,6% der Patienten betrug die mittlere Harnzuckerausscheidung weniger als 20g/24 Stunden, bei 27,4% der Patienten mehr als 20g/24 Stunden. Mit zunehmender mittlerer Glukosurie kam es zu einem Anstieg der Patientenzahl mit LJM von 32,1% (Gruppe mit weniger als 20g/24 Stunden) auf 41,1% (Gruppe mit über 20g/24 Stunden). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p > 5\%$).

Bei der Mittelwertbestimmung ergab sich für die LJM-negativen Patienten eine niedrigere durchschnittliche Glukosurie als für die LJM-positiven Patienten (14,0 +- 13,0g/24 Stunden bzw. 18,7 +- 15,5 g/24 Stunden). Dieser Unterschied war im T-Test mit $p < 1\%$ signifikant.

**Glukosurie im 24-Stunden-Harn und LJM**

Bei der Ermittlung der durchschnittlichen Glukosurie im 24-Stunden-Harn des Tages vor der poliklinischen Vorstellung (Messung im Kliniklabor) ergab sich bei 249 Patienten (36,1% mit LJM) kein signifikanter Unterschied der Harnzuckerausscheidung zwischen Patienten mit und ohne LJM.

Die mittlere Glukosurie betrug 29,0 +- 37,0 g/24 Stunden für Patienten ohne LJM, für Patienten mit LJM 33,0 +- 26,7 g/24 Stunden.

Auch bei der Unterteilung der LJM-positiven Patienten nach Grad I und II fand sich weder für die häusliche noch für die Vortags-Glukosurie ein Zusammenhang zur LJM-Entwicklung.

**Mittlere postprandiale Blutzucker-Konzentrationen und LJM**

Von 284 Patienten mit IADM (35,2% LJM positiv) ermittelten wir die postprandialen Blutzuckerwerte seit 1977 und nahmen folgende Klassifizierung vor:

Blutzucker $\leq$ 200 mg/dl = 41,9% der Patienten,
Blutzucker 200 - 299 mg/dl = 45,1% der Patienten,
Blutzucker $\geq$ 300 mg/dl = 13,0% der Patienten.

Mit steigenden postprandialen Blutzuckerwerten beobachteten wir eine deutliche Zunahme des relativen Anteils von Patienten mit LJM: 21,8%, 41,4% und 56,8%. Es fanden sich in der Gruppe der Patienten mit hohen postprandialen Blutzuckerwerten signifikant mehr Patienten mit LJM als in der Gruppe mit postprandialen Blutzuckerwerten unter 200 mg/dl. Die Abhängigkeit zwischen den Blutzucker-Klassen

und der LJM-Entwicklung war hoch signifikant ($p<0,1\%$).

Für die LJM-negativen Patienten ergab sich eine durchschnittliche postprandiale Blutzucker-Konzentration von 204,0 +- 70,4 mg/dl, die deutlich niedriger war als für die LJM-positiven Patienten mit 246,5 +- 79,1 mg/dl ($p<0,1\%$ im T-Test). Wurden die 100 LJM-positiven Patienten nach LJM Grad I und II unterteilt, lag der mittlere postprandiale Blutzuckerwert für die 65 Patienten mit LJM Grad I bei 238,2 +- 72,41 mg/dl ebenfalls niedriger als für die 35 Patienten mit LJM Grad II bei 261,9 +- 89,2 mg/dl. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Insgesamt fanden wir Patienten mit LJM signifikant häufiger in der Gruppe mit hohen postprandialen Blutzuckerwerten (Abb. 13).

### 4.3.5. Abhängigkeit der LJM vom Insulinbedarf

283 Patienten mit IADM wurden in vier Gruppen für Insulin-Dosen eingeteilt:

| | |
|---|---|
| 0 -0,50 E/kg KG/24 Stunden | = 14,5% Patienten, |
| 0,50-0,75 E/kg KG/24 Stunden | = 34,0% Patienten, |
| 0,75-1,00 E/kg KG/24 Stunden | = 35,3% Patienten, |
| über 1,00 E/kg KG/24 Stunden | = 16,3% Patienten. |

35% der Patienten waren LJM-positiv, davon 65% mit einer LJM I. Grades und 35% mit einer LJM II. Grades. Die Anzahl der LJM-positiven Patienten nahm mit steigendem Insulinbedarf/kg KG/24 Stunden folgendermaßen zu:

| | |
|---|---|
| Insulindosis | = 0,50E = 12,2% mit LJM |
| " | 0,50-0,75E = 30,2% " " |
| " | 0,75-1,00E = 41,0% " " |

" über 1,00E = 52,2% " "

Die Abhängigkeit zwischen LJM-Entwicklung und Insulinbedarf war mit $p<0,1\%$ hoch signifikant (Abb. 11). Zu beachten ist, daß der Insulinbedarf mit der Diabetesdauer in starkem Maße korreliert ($r=0,3595$ $p<1\%$) (101).

Bei der Mittelwertberechnung des Insulinbedarfs für unsere Patienten ergab sich für die LJM-positiven Patienten eine im T-Test signifikant höhere Insulindosis/24 Stunden als für die LJM-negativen (0,85+-0,22 E bzw 0,71 +-0,27 E) ($p<0,1\%$). Wurden die Patienten mit LJM weiter nach Stadium I und II unterteilt, zeigte sich für die LJM Grad-II-Patienten ein ebenfalls signifikant höherer mittlerer Insulinbedarf im Vergleich zu den Patienten mit einer LJM Stadium I (0,94+-0,22 bzw. 0,81+-0,2 E) ($p<1\%$).

### 4.3.6. Beziehung zwischen LJM und Kreatinin-Clearance

Bei 250 Patienten mit IADM, davon 36,8% mit LJM, untersuchten wir die Kreatinin-Clearance als Hinweis auf eine mögliche diabetogene Nierenfunktionsstörung. 15,6% der Patienten hatten herabgesetzte Clearance-Werte (unter 80 ml/min/1,73 $m^2$) und 84,4% der Patienten Werte im Normbereich (über 80 ml/min/1,73 $m^2$). Von den LJM-negativen Patienten wiesen 15,2% und von den LJM-positiven Patienten 16,3% erhöhte Clearance-Werte auf. Im Chiquadrattest war keine Beziehung zwischen Kreatinin-Clearance und LJM-Prävalenz festzustellen ($p>5\%$). Patienten mit und ohne LJM hatten auch keine unterschiedlich hohen mittleren Kreatinin-Clearance-Werte.

### 4.3.7. Beziehung zwischen LJM und Cholesterinwerten

Wir untersuchten bei 254 Patienten mit IADM die Cholesterinwerte im Serum und unterteilten die Patienten in 2 Gruppen: bei 88,2% der Patienten waren normale Cholesterinwerte ($\leq$ 5,2 mmol/l) festzustellen, bei 11,8% der Patienten waren die Cholesterinwerte erhöht ($>$5,2 mmol/l). Der Anteil der LJM-positiven Patienten (insgesamt 37,4%) lag in der Gruppe mit normalen Cholesterinwerten bei 35,7% und in der Gruppe mit erhöhten Cholesterinwerten bei 50,0%. Der Unterschied war mit $p > 5\%$ nicht signifikant.

Bei der Mittelwertbestimmung fand sich für die Gruppe der LJM-negativen Patienten ein mittlerer Serum-Cholesterinwert von 3,97 +- 1,02 mmol/l und für die Gruppe der LJM-positiven Patienten ein Cholesterin-Mittelwert von 4,30 +- 1,14 mmol/l. Der Unterschied war im T-Test signifikant ($p < 5\%$).

Ein Unterschied in der Höhe der Serum-Cholesterinwerte zwischen den Patientengruppen mit LJM I. bzw. II. Grades ließ sich statistisch nicht verifizieren.

Bei dieser Betrachtung ist aber zu beachten, daß der Cholesterinwert im Serum eine vom Alter abhängige Variable ist ($r=0,24$ $p < 1\%$) (101).

### 4.3.8. Beziehung zwischen LJM und Triglyceriden

Hinsichtlich der Triglycerid-Konzentrationen im Serum untersuchten wir 253 Patienten mit IADM und unterteilten sie in Gruppen mit "normalen" (0-1,6 mmol/l) und "erhöhten" Werten (über 1,6 mmol/l).

Insgesamt lagen nur bei 7,5% der Patienten pathologische Triglyceridwerte im Serum vor. Es ergab sich keine signifikante Abhängigkeit von Triglyceridwerten im Serum zu LJM bei Diabetes mellitus.

### 4.3.9. Beziehung zwischen LJM und Retinopathie

In einer vor kurzem abgeschlossenen Studie von Weber et al (16,101) waren 231 Patienten mit IADM fluoreszenzangiographisch auf das Vorhandensein retinaler Veränderungen untersucht worden. Die fluoreszenzangiographischen Veränderungen wurden in Stadien modifiziert nach Hoevener (41) eingeteilt (Tabelle 4).

Von den 231 Patienten wiesen 109 (47,2%) eine Retinopathie und 90 (39,0%) eine LJM auf. Die Frage, ob die Diabetesdauer eine gemeinsame Voraussetzung für die LJM- und Retinopathie-Entwicklung darstellt, oder ob es einen Zusammenhang dieser beiden diabetesspezifischen Folgeerscheinungen unabhängig von der Erkrankungsdauer gibt, wurde von uns ebenfalls untersucht. Teilten wir die 231 untersuchten Patienten nach ihren Retinopathiestadien ein, so fanden wir bei den Patienten mit Retino pathiestadien 0 (=32%) und 1 (= 33,3%) erheblich weniger Patienten mit LJM als bei den Patienten der Retinopathiestadien 2 und darüber (=60%) (Abb. 15).

Bei der Einteilung des Gesamtkollektivs nach der LJM-Praevalenz waren in der Gruppe der 141 LJM-negativen Patienten 41,1% von Augenhintergrundsveränderungen betroffen, in der Gruppe der LJM-positiven Patienten betrug der Anteil der Patienten mit Retinopathie jedoch 56,7% ($p < 5\%$).

Ein Zusammenhang zwischen Retinopathiestadien und höheren LJM-Stadien wurde von verschiedenen Autoren beschrieben (54,55,77,80). Diese Beobachtung können wir auf Grund unserer statistisch signifikanten Befunde bestätigen ($p < 0,1\%$). Von den 122 Patienten ohne Retinopathie (Stadium 0) wiesen 22,2% eine LJM Grad I und 9,8% eine LJM Grad II auf. Bei den 54 Patienten des Retinopathiestadiums 1 war diese Verteilung vergleichbar (25,9% respektive 7,4%). 17 Patienten wiesen eine Retinopathie Stadium 2 auf. Der prozentuale Anteil des LJM-Grad-II-Befalls stieg in dieser Gruppe sprunghaft an (41,2%), der Anteil der LJM-Grad-I-Patienten blieb in der Größenordnung der vorhergehenden Retinopathie- stadien (23,5%). Da, entsprechend der Altersverteilung unseres Gesamtkollektives (16,2 +- 4,9 Jahre), in den Retinopathiestadien 3+4 die Fallzahlen für eine statistische Betrachtung zu gering wurden, faßten wir diese Stadien zu einer Gruppe ($\geq$ Stadium 3) zusammen. Die Praevalenz für LJM Grad II betrug hierbei 26,3% und für LJM Grad I 31,6% (Abb. 15).

Alle Patienten mit LJM wurden im Hinblick auf ihre Diabetesdauer in 4 Klassen unterteilt. Patienten mit Retinopathie wurden von denen ohne Augenhintergrunds-veränderungen getrennt. Durch diese Aufteilung zeigte sich, daß bei den 90 LJM-positiven Patienten mit zunehmender Diabetesdauer die Anzahl der Patienten mit Augenhintergrundsveränderungen zunahm. Auf Grund des engen Zusammenhangs von Retinopathie und Diabetesdauer ergab

sich diese Tendenz auch bei den 141 LJM-negativen Patienten (Abb. 18).

Betrachtete man andererseits die 109 Retinopathie-positiven Patienten (nach Diabetesdauer unterteilt) hinsichtlich der Entwicklung einer LJM, fanden wir einen Anstieg der LJM-Häufung lediglich bis zu einer Diabetesdauer von 15 Jahren. Ab 15 Jahre Diabetesdauer war die LJM-Praevalenz wieder rückläufig (Abb. 18).

## V. DISKUSSION

### LJM-Praevalenz

Die Praevalenz der LJM bei unseren 322 Jugendlichen und Kindern mit IADM war mit 31,1% mit den Ergebnissen anderer Untersucher vergleichbar, wenn deren Patientenkollektive bezüglich des Alters und der Diabetesdauer ähnlich verteilt waren (34,35,44, 45,55,72,76,77,79,80,89,104)(Abb. 4 und 5). Autoren, die eine deutlich niedrigere Anzahl LJM-positiver Patienten angaben, hatten entweder ein im Durchschnittsalter oder in der Durchschnitts-Diabetesdauer abweichendes Patientenkollektiv, oder ihre Fallzahlen waren erheblich geringer. Zum Teil wurden auch die Symptome der LJM nicht regelmäßig und genau untersucht, so daß diese Zahlen ebenfalls nicht vergleichbar sein können (1,7,8,12,13,36,45,86,93,104).
Weitere Ursachen für abweichende Häufigkeits-Angaben liegen unter Umständen in einer unterschiedlichen Beurteilung und Klassifizierung der Symptome (Tab. 10), sowie in einer unterschiedlichen Bewertung der Hautsymptome (7,8,56,86,88). Außerdem ist es beim Vergleich der Befunde dieser Autoren von Bedeutung, ob die Stoffwechseleinstellung ihrer Patientenkollektive vergleichbar ist. Die Angaben über die Häufigkeit der LJM ändern sich im Laufe der Zeit auch innerhalb derselben Arbeitsgruppen, z.B. bei Grgic, Rosenbloom et al (34,76,77,78,79 80), wobei, trotz ähnlicher Alterszusammensetzung der Patientenkollektive, der Unterschied zwischen frühen und neueren Arbeiten besonders auffällt. Ob dies Ausdruck der inzwischen besseren und gleichmäßigeren Stoffwechselführung ist, oder ob die Untersucher im Laufe der Jahre die LJM in ihrer Ausprägung anders und genauer klassifizierten, bleibt unklar.

Der Zusammenhang von LJM und Diabetes mellitus steht jedoch heute außer Frage. In der Literatur wird bei Vergleichskollektiven stoffwechselgesunder Probanden das Auftreten einer LJM mit 0-4% angegeben. Unser Normalkollektiv wies mit 2% ein entsprechendes Vorkommen einer LJM auf.

In den letzten Jahren wurde auch bei erwachsenen Patienten mit NIADM und IADM die LJM neben anderen "Handsyndromen" (z. B.: Dupuytren'sche Kontraktur, Carpaltunnelsyndrom) beschrieben. Diese Patienten wiesen insgesamt eine längere Diabetesdauer sowie besonders häufig eine Mikroangiopathie vor allem der Augen und der Nieren auf (7,8,34,46,54,55,57,77).

In longitudinalen Studien von Rosenbloom und Grgic et al (35,79) wurde ein Zunehmen der LJM-Häufigkeit mit längerer Diabetesdauer registriert. Auch mit zunehmendem Alter der Patienten stieg die Zahl der Patienten mit LJM an. Die prozentuale Verteilung zwischen LJM I. und II. Grades, bzw. zwischen "mild" (23) und "moderate" sowie "severe" (13) war bei unseren Patienten im Vergleich zu anderen Untersuchern ebenfalls ähnlich (12,34,44,46,76,80,104).

Die Prognose der LJM und ihre Progredienz respektive ihre Reversibilität wurde in Langzeit-Studien an kleinen Patientengruppen untersucht. Der Verlauf der LJM wird dabei vorwiegend als nicht progredient, mit der Zunahme von Alter und Diabetesdauer in Abhängigkeit von der Stoffwechselführung auch als "geringgradig reversibel" angegeben (8,35,56,72,73,76,77,88). Eine Progredienz im Erwachsenenalter konnte nicht festgestellt werden (8). Liebermann, Sherry und Seibold (56,86,88) beschrieben bei zunächst über Jahre schlecht eingestellten oder unbehandelten Pa-

tienten mit Diabetes mellitus und LJM, daß durch straffe Stoffwechselführung oder Pumpenbehandlung ein Rückgang der LJM-typischen Hautveränderungen zu verzeichnen war. Rosenbloom fand bei 2,5% seiner untersuchten Patienten mit LJM eine Rückbildung der LJM von Stadium I auf Stadium 0. Er räumte allerdings ein, daß dieses auf Grund einer fehlerhaften Erstuntersuchung zustande gekommen sein könnte.

Wir konnten bei einer unserer Patientinnen mit sehr schlechter Stoffwechsellage und einer LJM III. Grades nach Pumpenbehandlung und guter Stoffwechselführung ebenfalls eine Besserung der Hautveränderungen registrieren, die die Patientin selbst deutlich empfand. Sicher sind solche Beobachtungen einer Symptomrückbildung sehr selten und objektive Kriterien für eine Reversibilität der LJM wurden kaum beschrieben (56,86,88).

**Alter, Diabetesdauer und Diabetesmanifestation in Beziehung zur LJM**

Die Bedeutung von Patientenalter und Erkrankungsdauer als Prädispositionsfaktoren für das Auftreten einer LJM wurde in der Literatur unterschiedlich gewichtet. In älteren Veröffentlichungen wird fast ausschließlich der Einfluß der Diabetesdauer, in neueren Arbeiten jedoch vor allem das Patientenalter als der dominierende Faktor für die Entwicklung einer LJM bei Diabetes mellitus angeführt. Einige Autoren legen sich nicht fest, sondern bestätigen lediglich, daß beide Faktoren die LJM beeinflussen. Sie folgern dies aus ihren Beobachtungen, daß eine längere Diabetesdauer in den meisten Fällen gegeben war und sich die LJM meist vor oder zu Beginn der Pubertät besonders häufig manifestierte.

Die Ursache für diese unterschiedliche Beurteilung des Einflusses von Alter und Diabetesdauer könnte unseres Erachtens zum einen in den verschieden großen Patientenkollektiven, zum anderen in der unterschiedlichen Altersverteilung der Kollektive oder in rein statistischen Berechnungen liegen.

Das Durchschnitssalter der Patienten unseres Kollektivs lag bei 16 Jahren. Die durchschnittliche Diabetesdauer betrug 9 Jahre und das Manifestationsalter des Diabetes mellitus lag im Schnitt für Patienten ohne LJM bei 9, für Patienten mit LJM bei 7 Jahren (Abb. 1,2,3). Die Arbeitsgruppe um Benedetti (5,6,7,8) fand bei ihren Patienten (Durchschnittsalter 19 Jahre, mittlere Diabetesdauer 15 Jahre, Diabetesmanifestation zwischen 1 und 12 Jahren) eine Abhängigkeit zwischen LJM und Alter, früher Diabetesmanifestation, schlechter Stoffwechselkontrolle sowie langer Diabetesdauer, ohne einem einzelnen dieser Einflußfaktoren eine dominierende Bedeutung zuzumessen. Er betonte, daß es sich um eine typischerweise im Vorpubertätsalter auftretende Komplikation handelt, deren Symptome im Erwachsenenalter nicht mehr zunehmen. Er folgerte daraus, daß der Diabetes mellitus die LJM hauptsächlich während des Entwicklungsalters beeinflussen kann, während erwachsene Patienten gegen eine Entwicklung oder eine Progredienz einer bereits bestehenden LJM refraktär sind. Autoren mit Einzelfallbeschreibungen von Patienten mit LJM können bezüglich ihrer Aussage, daß das Alter bzw. die Diabetesdauer einen Einfluß auf die LJM-Entwicklung nehmen, zum statistischen Vergleich nicht herangezogen werden (1,4,56,57).

Die von Brink (13) und Buckingham (14) gefundene Abhängigkeit von LJM und Diabetesdauer war ebenfalls als nicht repräsentativ zu werten, da diese beiden Autoren

keine Korrelation zwischen Patientenalter und LJM-Praevalenz angaben. Brink (13) fand jedoch zusätzlich einen besonders auffallenden Gipfel der LJM-Frequenz bei einer Diabetes-Manifestation zwischen 12 und 17 Jahren bei durchschnittlichem LJM-Manifestationsalter von 9 Jahren. Einige wenige seiner Patienten wiesen jedoch schon vor der Diabetesmanifestation eine LJM auf. Auch Sherry (88) beschrieb einen Fall mit LJM drei Jahre vor der Diabetesmanifestation. Verglichen mit unseren Patienten waren die von Brice et al (12) im Schnitt jünger. Brice bestätigte, daß Patienten mit LJM im Schnitt älter waren als Patienten ohne LJM und eine längere Diabetesdauer sowie frühere Diabetesmani- festation aufwiesen. Lawson (54,55) und Kennedy (47) dagegen untersuchten vorwiegend erwachsene Patienten mit IADM und NIADM. Auch sie führten den Einfluß sowohl des chronologischen Alters als auch der Diabetesdauer auf die LJM an, ohne sich festzulegen, welcher der beiden Faktoren bestimmend war.

Traisman (93) fand lediglich eine Korrelation der LJM-Häufigkeit zum Patientenalter, nicht aber zur Diabetesdauer. Starkman (89) und Seibold (86) wiesen eine Korrelation von LJM-Praevalenz und Diabetesdauer nach, konnte einen Zusammenhang mit dem Patientenalter aber nicht finden. Hürter (44,45,104) wiederum konnte eine Korrelation zu Alter und Diabetesdauer herstellen, deutete den Einfluß des Alters aber nur als Funktion der Diabetesdauer. Alle drei Untersucher hatten es aber unterlassen, in ihre Untersuchungen die Bedeutung des Diabetes-Manifestationsalters einfließen zu lassen.

Aus den hier bisher zitierten Studien läßt sich auf Grund der unterschiedlichen Schlußfolgerungen der Autoren bezüglich des Einflusses des Alters oder der Diabetesdauer auf die LJM-Entwicklung kein klares Bild gewinnen.

Einen wesentlichen Beitrag zur Klärung dieser Fragestellung leisten Veröffentlichungen der Arbeitsgruppe von Rosenbloom (34,72,76,77,78,80), die sich im Laufe der vergangenen 10 Jahre mehrfach mit dieser Problematik befaßt hat. In den früheren Studien betonten Rosenbloom und Grgic insbesondere den Einfluß der Diabetesdauer auf die LJM-Entwicklung. Die Bedeutung des Patientenalters wurde erstmals in Untersuchungen von Rosenbloom 1981 (76,77) offensichtlich, in denen festgestellt wurde, daß 92% der LJM-positiven Patienten des untersuchten Gesamtkollektivs die ersten LJM-Symptome im Alter zwischen 10 und 20 Jahren entwickelten. Eine weitere Studie (78) bestätigte die Bedeutung des Alters als Prädispositionsfaktor. Von 309 untersuchten IADM-Patienten wiesen 30% eine LJM auf (zum Vergleich: 31,1% LJM-Vorkommen bei unserem Patienten-Kollektiv). Fünfzehn dieser LJM-positiven Patienten erkrankten vor dem 4. Lebensjahr an Diabetes mellitus. Vierzehn von ihnen manifestierten im Alter von 11 bis 16 Jahren eine LJM. Dieser LJM-Manifestationsgipfel zwischen dem 11. und 16. Lebensjahr zeigte sich aber auch in derjenigen Patientengruppe, die nach dem 4. Lebensjahr und bis zur Pubertät an Diabetes mellitus erkrankte und damit eine teilweise erheblich kürzere Diabetesdauer aufwies. Rosenbloom folgerte daraus, daß das Patientenalter für die LJM-Praevalenz von größerer Bedeutung ist, als die Diabetesdauer. Die Beziehung des Alters zur LJM wurde von Rosenbloom genauer untersucht, indem er seine LJM-positiven Patienten bezüglich ihres Diabetesmanifestationsalters in zwei Gruppen aufteilte. Die Patienten der ersten Gruppe waren vor dem 7. Lebensjahr an Diabetes mellitus erkrankt (im Mittel im 4. Lebensjahr). Sie erreichten die 50. Perzentile der LJM-Praevalenz mit einem Durchschnittsalter von 11,5 Jahren. Die zweite Gruppe wies ein Diabetes-Manifestationsalter von über 7 Jahren auf (durchschnittlich

10,3 Jahre). Diese Patienten erreichten die 50. Percentile der LJM-Praevalenz mit 14 Jahren. Die Untersuchung zeigte, daß bei früher Diabetesmanifestation auch die LJM-Manifestation früher registriert wurde und bei später Diabetesmanifestation die LJM sich später manifestierte. Die Differenz des Patientenalters zwischen beiden Gruppen betrug im Mittel nur 2,5 Jahre, die Differenz des Diabetesmanifestationsalters betrug jedoch 6,3 Jahre. Das bedeutet, daß die Patienten mit früher Diabetesmanifestation gegenüber denen mit später Manifestation eine erheblich längere Diabetesdauer bis zum Auftreten einer LJM aufwiesen. Rosenbloom schloß daraus, daß die LJM-Manifestation nicht einfach eine Funktion der Diabetesdauer ist, sondern daß im Gegenteil die Diabetesdauer nur einen relativ bescheidenen Beitrag zur LJM-Entwicklung leistet.

Inzwischen gibt es auch Querschnittsuntersuchungen von erwachsenen Patienten (IADM und NIADM) mit LJM und anderen Handsyndromen. Der Manifestationszeitpunkt der LJM ist in diesen Veröffentlichungen jedoch nicht untersucht worden. Unter Umständen bestand die LJM hier auf Grund der langen Diabetesdauer (im Mittel 20 Jahre) schon seit der Pubertät bzw. Adoleszenz (6,8,46,54,55,57).

Bei unseren Patienten mit IADM zeigte sich eine signifikante Beziehung zwischen Lebensalter und LJM-Praevalenz. Wir konnten zwar den LJM-Manifestationszeitpunkt bei unseren Patienten nicht bestimmen, da sie zum Teil seit 1963 von uns betreut werden, die LJM jedoch erstmals 1979 bei uns untersucht wurde. Insgesamt konnten wir aber feststellen, daß mit Zunahme des Patientenalters bis zur Adoleszenz die LJM-Praevalenz deutlich anstieg, während sie ab dem 20. Lebensjahr wieder sank (0-9 Jahre 11,8%, 10-14 Jahre 29%, 15-19 Jahre 39,5%, ab 20 Jahre 28,2%, $p > 5\%$). Diese Ergebnisse sind mit denen von Hürter et al

vergleichbar (44,104). Bei der Unterteilung der Patienten in andere Altersgruppen war die Abhängigkeit signifikant: 0-9 Jahre 11,7%, 10-14 Jahre 29,0%, über 15 Jahre 33,9%, (Gesamt-Praevalenz 31,1%) (Abb. 6).

Eine signifikante Korrelation zwischen LJM und Diabetesdauer fanden wir bei unseren Patienten ebenfalls. Je länger der Diabetes bestand, desto mehr stieg der prozentuale Anteil der LJM-positiven Patienten an (0-4 Jahre 15,4%, 5-9 Jahre 38,9%, über 10 Jahre 45,2%) (Abb. 10). Die durchschnittliche Diabetesdauer von Patienten mit LJM war ebenfalls um 2,5 Jahre höher als von Patienten ohne LJM.

Wir konnten bei unserer Querschnittsuntersuchung nicht eindeutig unterscheiden, ob der Einfluß des Lebensalters oder der der Diabetesdauer stärker für die LJM-Entwicklung verantwortlich war. Sowohl die Diabetesdauer, als auch das Alter bei Diabetesmanifestation korrelieren eng mit dem Patientenalter (101):

Diabetesdauer und Alter: $r = 0{,}6304$, $p < 1\%$,
Diabetesmanifestation und Alter: $r = 0{,}2179$, $p < 1\%$,
Diabetesmanifestation und Diabetesdauer: $r = 0{,}6202$, $p < 1\%$.

Alle drei Parameter stehen statistisch in einem deutlichen Zusammenhang zur LJM-Entwicklung (Abb. 6,9,10). Unsere Untersuchung zeigt, daß auch die vom Alter (z.B. Körpergröße, Pubertät, Abb. 7,8) und vom Diabetes mellitus abhängigen Variablen (z.B.: HbA1, p.p. Blutzuckerwerte, Insulinbedarf, Abb. 11,12,13) einen direkten oder indirekten Einfluß auf die LJM-Entwicklung nehmen.

Auch der Zeitpunkt der Diabetesmanifestation hat bei unseren Patienten einen deutlichen Einfluß auf die Entwicklung einer LJM gezeigt. Je älter die Patienten zum Zeitpunkt der Diabetesmanifestation waren, desto seltener entwickelten sie eine LJM. Dies war besonders dann der Fall, wenn der

Diabetesmanifestations-Zeitpunkt nach dem 12. Lebensjahr lag (Abb. 9). Auch im T-Test zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen LJM-positiven und -negativen Patienten (7,7 +- 3,7 Jahre und 9,3 +- 5,2 Jahre). Lag die Diabetesmanifestation vor dem 12. Lebensjahr, wiesen 36,9% der Patienten eine LJM auf, während nur 12,8% der Patienten mit Diabetesmanifestation nach dem 12. Lebensjahr LJM-positiv waren. Obwohl die Trennung bei 12 Jahren statistisch willkürlich erfolgte, geschah es unter der Vorstellung, daß um das 12. Lebensjahr bei einem Großteil der Kinder die Pubertät beginnt. Es zeigte sich ein deutlicher statistischer Zusammenhang. Der signifikanten Abhängigkeit der LJM vom Diabetesmanifestationsalter können wir demnach nicht weniger Bedeutung zumessen als der gleichfalls deutlichen Abhängigkeit der LJM von Diabetesdauer und Alter, wobei in das Lebensalter Diabetesdauer und Diabetes-Manifestationsalter eingehen. Rosenbloom et al (78,79) können auf Grund ihrer Longitudinal-Untersuchung dem Einfluß des Alters (über die Diabetesmanifestation) eine deutlich stärkere Bedeutung zumessen, während Hürter et al (44,104) den Einfluß des Alters der Diabetesdauer unterordnen. Hürter untersuchte nicht die Beziehung von LJM und Diabetesmanifestation. Benedetti betonte, daß der Diabetes mellitus bzw. eine schlechte Stoffwechseleinstellung zu exzessiver Produktion von Prokollagen III und zu Hyperglykosylierung des Kollagens führe. Diese Kollagenstörungen betreffen vor allem das jugendliche Kollagen und nicht in jedem Alter scheint das Kollagen gleich vulnerabel für Hyperglykämien zu sein (8).

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse und der anderer Autoren, die zum Teil das beschleunigte Altern und die turnover-Veränderungen des Kollagens (31,32,69,83,84,94, 95,96) als wesentliche Ursache einer LJM betrachten, aber zum Teil auch eine deutlich erhöhte Glykosilierungsrate

des Kollagens nachweisen können (9,14,19,27,33,38,52,61, 67,94), bleibt für uns die Frage, welcher Parameter bedeutender ist, das Alter oder die Diabetesdauer, weiterhin ungeklärt. Beide Faktoren zusammen scheinen, neben noch nicht näher definierbaren genetischen und familiären Ursachen eine Rolle bei der Entwicklung der LJM zu spielen. Wenn man dazu noch der Pubertätszeit eine Bedeutung für die LJM-Entstehung beimißt, so könnten auch hier wieder beschleunigtes Wachstum und allgemeine Stoffwechselveränderungen des Adoleszenten die turnover-Raten von Kollagengeweben beeinflussen und ebenfalls mit zu einer möglichen LJM beitragen.

**Körpergröße, Pubertätsentwicklung und LJM**

Die Einteilung der Grössen in Norm-Grössentabellen wird in der internationalen Literatur uneinheitlich vorgenommen. Es sind zum Beispiel verschiedene Definitionen für die "Kleinwüchsigkeit" zu finden, zum Teil wird diese auch gar nicht näher definiert (4,5,12,14,35). Manche Autoren beschreiben "Kleinwüchsigkeit" unterhalb der 3er bzw. der 10er Percentile (6,7,34,89), andere unterhalb der 25er Percentile (72,74,76,78). In der Erstbeschreibung waren die von Rosenbloom untersuchten LJM-positiven Patienten alle "kleinwüchsig". Sie wiesen jedoch normale Pubertätsreifegrade auf. In einer Untersuchung von Grgic wurde der Zusammenhang von LJM und "Kleinwuchs" noch deutlicher. Er fand, daß die kleinsten Patienten mit gleichzeitiger Pubertätsverzögerung die schweren Formen der LJM aufwiesen (34). 1976 fanden Rosenbloom und Mitarbeiter in einer weiteren Studie ebenfalls gehäuft Kleinwüchsigkeit bei LJM-positiven Patienten (76). Die Autoren räumten jedoch eine große individuelle Spannbreite bezüglich der Größenverteilung bei LJM-positiven Pa-

tienten ein. So war das am stärksten betroffene Mädchen mit schwerer LJM in der Gruppe der Großwüchsigen (>75. Percentile) zu finden. 1981 betonte Rosenbloom noch einmal die Verbindung von Kleinwuchs und LJM (78). Er verknüpfte dies mit der Feststellung, daß Kleinwuchs im Zusammenhang mit Hepatomegalie ein Zeichen für schlechte Stoffwechseleinstellung sei. Bei direkten Vergleichen von Stoffwechselparametern und LJM konnte er jedoch keine signifikante Abhängigkeit nachweisen. Von 142 Patienten mit Diabetesmanifestation vor der Pubertät und einer Diabetesdauer von mehr als 3 Jahren hatten 31 Patienten milde und 43 Patienten fortgeschrittene oder schwere LJM-Stadien. Von den LJM-positiven Patienten mit milder LJM lagen 71% und von denen mit fortgeschrittener LJM 77% der Patienten mit ihrer Größe unter der 25. Percentile. Insgesamt waren aber unter seinen Patienten mit IADM ohne LJM auch relativ viele Kleinwüchsige (37% unter 25. Percentile, 68,0% unter 50. Percentile). Die LJM-positiven Patienten waren in der Minderwuchsklasse (unter 25. Percentile) gegenüber den LJM-negativen Patienten jedoch deutlich überrepräsentiert.

Auch Brice (12) und Starkmann (89) fanden, daß Patienten mit LJM im Schnitt kleiner waren als Patienten ohne LJM. Benedetti zeigte, daß bei LJM-positiven Patienten in der Praepubertät oder im Pubertätsalter gehäuft Minderwuchs und Pubertätsretardierung auftraten. Erwachsene Patienten mit LJM wiesen ebenfalls häufig Minderwuchs auf (5,6,7,8). Jackson bewies 1978 in einer über mehr als drei Jahre dauernden Beobachtung von 252 Patienten mit IADM bis zum 16. Lebensjahr, daß bei guter Stoffwechsellage (20% der Patienten) eine normale Größen- und Geschlechtsentwicklung zu beobachten war (45). Schlecht eingestellte Patienten mit einer Diabetesdauer von mehr als 2 Jahren erfuhren dann einen Wachstumsschub, wenn sie während der klinischen Überwachung besser eingestellt werden konnten.

Er wirft die Frage auf, ob dies in Folge einer gebesserten Ernährungssituation mit danach abnehmenden Glukosurien sei. Der Wachstumsschub könne daher als Ausdruck für eine bessere Glukoseverwertung anzusehen sein. Jackson hatte keine Patienten mit einer LJM in seinem Kollektiv nachweisen können, auch nicht unter den kleinwüchsigen und vor Beginn der Studie schlecht eingestellten Patienten.

Unsere 285 Patienten mit IADM waren in ihrer Körpergröße normalverteilt. Dies traf sowohl für Knaben, als auch für Mädchen bei getrennten Untersuchungen zu. 23,2% unserer Patienten gehörten zur Percentilenklasse unter 25%. Von diesen Patienten wiesen jedoch 51,5% eine LJM auf (Abb. 8).

Die These, daß die Kleinwüchsigkeit von IADM-Patienten ein Symptom für eine schlechte Stoffwechseleinstellung sei, wurde von uns durch direkten Vergleich von Körpergrösse und Insulinbedarf, bzw. Körpergröße und Stoffwechseleinstellung untersucht (Score: Tabellen 1,2,3, HbA1: Tabelle 5). Wir konnten hierbei einen solchen Zusammenhang nicht finden. Sowohl in der Gruppe der Kleinwüchsigen (unter 25. Percentile) als auch in der Gruppe der Großwüchsigen ( über 75. Percentile) waren mit 27,7% bzw. 33,8% vergleichbar viele Patienten "schlecht" eingestellt.

Beim Vergleich der HbA1-Werte unserer Patienten mit der Körpergröße in Percentilenklassen ergab sich ein Verteilungsmuster, das nur unwesentlich von demjenigen des Vergleichs von Stoffwechselscore und Körpergröße abwich.

Im Gegensatz zu Jackson (45) konnten wir nicht den Beweis führen, daß bei IADM überdurchschnittlich häufig ein Minderwuchs auftritt. Dagegen besteht bei unserem Patientenkollektiv ein deutlicher Zusammenhang zwischen

Kleinwüchsigkeit und LJM bzw. zwischen Diabetesmanifestationsalter (bis zur Pubertät) und LJM. Ebenso wie Rosenbloom (78) fanden wir eine Beziehung zwischen Stoffwechsellage und LJM-Praevalenz. Rosenbloom postulierte außerdem einen Zusammenhang zwischen Stoffwechsellage und Minderwuchs. Diesen Befund können wir nicht bestätigen, denn bei einem direkten Vergleich von Stoffwechsellage und Körpergröße stellte sich heraus, daß in unserem Kollektiv "schlecht" eingestellte Patienten in der Gruppe der Kleinwüchsigen und in der Gruppe der Großwüchsigen vergleichbar oft zu finden waren.

Für den Nachweis der Beziehung zwischen Pubertätsverzögerung und LJM gibt es in der Literatur nur Einzelfallbeschreibungen. Patienten mit IADM und LJM wiesen neben Kleinwuchs auch eine Pubertätsverzögerung auf, wenn sie sich noch im Entwicklungsalter befanden (4,7,8,56,74).

Die von uns vorgenommene Einteilung der Patienten mit IADM in Pubertätsreifestadien (nach Tanner) bzw. in Altersgruppen zeigte eine gute Übereinstimmung, obwohl unterschiedliche Gesamtkollektive (248 resp. 322 Patienten) untersucht wurden. Es zeigte sich auch hier eine deutliche Beziehung zwischen LJM-Entwicklung und Pubertätsreifegraden. Vor und zu Beginn der Pubertät (Stadium I+II) waren 23,9% der Patienten LJM-positiv. Während der Pubertätsstadien III+IV stieg die LJM-Praevalenz sprunghaft auf 42,3% an. Außerdem nahm in dieser Entwicklungsphase der Anteil der an LJM Stadium II erkrankten Patienten um das Fünffache zu. Nach Erreichen der Geschlechtsreife (Stadium V+VI) kam es zu keinem weiteren nennenswerten Anstieg der Patientenzahl mit LJM (43,5%) (Abb. 7).

Zusammenfassend folgern wir aus unseren Untersuchungs-

ergebnissen: Sowohl für das Körperwachstum, die Pubertätsentwicklung als auch für die LJM-Entstehung ist der Zeitpunkt der Diabetes-Manifestation von entscheidender Bedeutung. Je früher der Diabetes sich manifestiert, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit eines Kleinwuchses, einer Verzögerung der Geschlechtsentwicklung und einer LJM-Entstehung. Offensichtlich sind es neben den altersabhängigen hormonalen Einflüssen, die für das Wachstum und die Pubertät verantwortlich sind, auch Stoffwechselparameter, die eine LJM-Entstehung beim jungen Patienten mit IADM verursachen. Im Zusammenhang mit einer diabetischen Stoffwechsellage kommt es während des beschleunigten Wachstums in der Pubertät wohl zu einer rascheren Alterung und zu strukturellen Veränderungen des jungen Kollagengewebes. Vermehrte turnover-Raten und hohe Glykosilierungsraten des Kollagens können so in diesem Alter vor allem zu den typischen Veränderungen der LJM führen.

**Blutdruck, Nierenfunktion und LJM**

Bei der Untersuchung der Blutdruckwerte unserer Patienten lag der systolische Blutdruck bei LJM-positiven und -negativen Patienten vergleichbar hoch (123 +- 12 bzw. 120 +- 12 mmHg). Dagegen waren die mittleren Blutdrucke und die diastolischen Werte der Patienten mit LJM signifikant höher als bei Patienten ohne LJM. Diastolische Werte: 75 +- 9 bzw. 71 +- 9 mm Hg ($p<1\%$). Mittlere Werte: 91 +- 9 bzw. 88 +- 9 mm Hg ($p<1\%$).

Die hohe Korrelation von Alter und Blutdruck ($r = 0,68$ (101) , sowie die von uns ermittelte Abhängigkeit der LJM vom Alter läßt uns die Verbindung von Blutdruckwerten und LJM nur als eine indirekte - über das Patientenalter -

ansehen.

In der Literatur gibt es kaum verwertbare Hinweise auf Untersuchungen des Zusammenhanges zwischen arteriellem Blutdruck und LJM. Brink erwähnte allgemein erhöhte Blutdruckwerte, ohne jedoch exakte Angaben zu machen (13). Da diese Patienten gleichzeitig eine Proteinurie aufwiesen, führte er die Ursache der arteriellen Hypertonie auf eine beginnende Nephropathie zurück. Einige weitere Autoren fanden ebenfalls Proteinurien bei LJM-positiven Patienten (26,76,77), andere konnten diese Befunde nicht bestätigen (1,7,8,34). Desgleichen fanden sich unterschiedliche Ergebnisse bei der Verbindung von Kreatinin-Clearance und LJM (negativ: 1,7,8,26,34,57,92 - positiv: 13,76,77,78). Während die Proteinurie ein Frühsymptom der Nephropathie bei Diabetes mellitus sein kann, verändert sich die Kreatinin-Clearance erst zu einem Zeitpunkt, an dem die Nierenfunktion schon deutlich eingeschränkt ist.

Eine Untersuchung des Zusammenhangs von Proteinurie und LJM war bei unseren Patienten nicht möglich. Wir untersuchten jedoch die Kreatinin-Clearance bei 250 Patienten. Von diesen wiesen 36,8% eine LJM und 15,6% herabgesetzte Clearancewerte auf. Der Anteil der Patienten mit einer herabgesetzten glomerulären Filtrationsrate unter den LJM-positiven Patienten betrug 16,3%, damit stellte sich keine statistische Beziehung zwischen LJM und Nierenfunktion dar.

**Cholesterin-, Triglyceridwerte und LJM**

Cholesterin- und Triglyceridwerte im Blut, sowie Blutdruckwerte sind sich gegenseitig ergänzende Variable in der Beurteilung der Stoffwechselsituation und als Marker für eine sich entwickelnde Mikroangiopathie (Coronare Herzkrankheit, Retino- und Nephropathie) anzusehen. Sie sind aber ebenso abhängig vom Alter des Patienten und deshalb nur indirekt im Zusammenhang mit einer LJM-Entstehung zu beurteilen. Von unseren Patienten mit LJM hatten 35,7% normale Cholesterinwerte, jedoch 50,5% erhöhte Cholesterinwerte. Im T-Test ergaben sich für die LJM-positiven Patienten signifikant höhere Cholesterinwerte als für die LJM-negativen Patienten. Auch bei der Betrachtung der Abhängigkeit von Cholesterin und LJM gehen wir davon aus, daß diese indirekt über das Patientenalter zu erklären ist.

Unsere Patienten mit LJM zeigten keine erhöhten Triglyceridwerte im Vergleich zu den Patienten ohne LJM.

**Stoffwechsellage und LJM**

Die Beurteilung der Stoffwechselqualität bei Diabetes mellitus wird in der Literatur sehr unterschiedlich vorgenommen. Die Qualitätsmerkmale "gut", "mäßig" und "schlecht" werden meist nur ungenügend erläutert. Ähnlich ungenau ist eine Qualifizierung der Stoffwechsellage durch Aufzählung einzelner Symptome wie "Minderwuchs", "Hepatomegalie", "häufige Glukosurien", "Ketose"- und "Hypoglykämieepisoden", "Blutzuckerwerten" (nüchtern bzw. postprandial) und HbA1-Mittelwerten in von Fall zu Fall unterschiedlichen Kombinationen

(1,4,5,6,7,8,12,13,14,26,34,35,45,55,57,74,79,89). Verwertbar für den Vergleich der Stoffwechseleinstellung der Patienten verschiedener Studien ist nur ein detailliertes Scoring und eine genaue Aufschlüsselung der einzelnen Parameter (20,44,45,76,77,78,104). Seit es die Möglichkeit der Bestimmung des glykosilierten Hämoglobins gibt, steht ein weiterer wichtiger Langzeitstoffwechselparameter zur Verfügung, der wegen seiner großen Aussagekraft von verschiedenen Untersuchern als alleiniges Qualitätsmerkmal oder auch kombiniert mit anderen Parametern für eine exakte Beurteilung der Stoffwechsellage herangezogen werden kann (12,20,44,45,56,76,77,78,100,104). Rosenbloom beschrieb 1982 (78), daß die Beurteilung der Stoffwechselqualität in seinen früheren Arbeiten ungenau war, so daß auch der bis dahin untersuchte Zusammenhang von Stoffwechsellage und LJM keine eindeutige Aussage zuließ. Ähnlich problematisch ist deshalb auch die Bewertung der Ergebnisse anderer Autoren, da ihren Untersuchungen oft ebenfalls eine nur ungenügende Klassifizierung der Stoffwechselqualität zugrunde liegt.

Wir unterzogen unsere Patienten mit IADM einem nach klinischen Kriterien festgelegten Score, wobei die Beurteilung des Stoffwechsels retrospektiv für sämtliche Jahre der Diabeteserkrankung und Betreuung in unserer Klinik erfolgte (Tabellen 1,2,3). Seit 1979 bestimmten wir bei unseren Patienten zusätzlich das HbA1 im Blut, so daß für die Stoffwechselkontrolle unserer Patienten seit 1979 zwei getrennte, vergleichbare Bewertungssysteme zur Verfügung stehen. Es zeigte sich, daß beide Systeme gut mit einander korrelieren, so daß beide Bewertungen der Stoffwechselführung in unserem Patientenkollektiv vergleichbar sind (101, Tabelle 7).

Die durch die HbA1-Untersuchung ermittelte Stoffwechsellage unserer Patienten und das Auftreten einer LJM standen in engem Zusammenhang (Abb. 12). Dabei zeigte sich, daß mit der Verschlechterung der Stoffwechsellage der prozentuale Anteil der LJM-positiven Patienten anstieg. Diese Zunahme war statistisch signifikant. Die LJM-positiven. Patienten wiesen signifikant höhere HbA1-Mittelwerte auf, als die Patienten ohne LJM (10,8 +-1,9% bzw. 9,9 +- 2,1%).

Ebenso wie für die HbA1-Klassifizierung untersuchten wir auch den Einfluß der durch Scoring ermittelten Stoffwechsellage auf die LJM-Praevalenz. Trotz der guten Korrelation zwischen HbA1-Werten und LJM konnten wir bei der vom Score abhängigen Stoffwechseluntersuchung keinen signifikanten Zusammenhang zur LJM-Häufigkeit nachweisen. Es zeigte sich jedoch eine Tendenz in der Zunahme LJM-positiver Patienten mit dem Wechsel der Stoffwechseleinstellung von "gut" über "mäßig" nach "schlecht" (Abb. 14).

Ob dies an der unterschiedlichen Gewichtung der Einzelfaktoren innerhalb des Scores, oder an den verschieden großen Untersuchungskollektiven liegt, ist nicht zu klären (HbA1/LJM: 270 Patienten - 36,9% LJM-Praevalenz, Score / LJM: 183 Patienten - 41% LJM-Frequenz). Eine vergleichende Aussage wird auch dadurch erschwert, daß bei der Einteilung unserer Patienten nach dem Score die Anzahl der "schlecht" eingestellten LJM-positiven Patienten für eine statistische Bewertung zu gering ist. Vor allem aber werden beim Score andere Daten gemessen und bewertet als bei der HbA1-Klassifizierung. Da offenbar der Glykosilierung des Hämoglobins dieselbe Pathogenese zugrunde liegt wie der LJM, ist hier wohl die Ursache für die deutliche statistische Beziehung zwischen HbA1 und LJM zu suchen. Beim Score dagegen findet die Glykosilierung von Proteinen lediglich indirekt Eingang.

Die Qualität der Stoffwechseleinstellung von IADM-Patienten wird in der Literatur gelegentlich auch nach Einzelfaktoren wie Glukosurie oder postprandialem Blutzucker bewertet. Obwohl wir diese Klassifizierungsmerkmale einzeln bewertet für ungenau halten, untersuchten wir den Einfluß der durchschnittlichen häuslichen Glukosurie, der 24-Stunden-Glukosurie (vom Tag vor der Vorstellung in der poliklinischen Sprechstunde) und des postprandialen Blutzuckerwertes auf die LJM-Entwicklung. Wir konnten für die Glukosurie keinen statistisch relevanten Zusammenhang feststellen. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß alle von Patienten selbst bestimmten Werte einer gewissen Ungenauigkeit schon durch die methodischen Probleme unterliegen. Sie hängen zum einen von einer zuverlässigen Bestimmungs- und Ablesetechnik und zum anderen von einer ehrlichen Beurteilung durch den Patienten ab. Die Glukosurie des Vortags einer poliklinischen Vorstellung ist zudem häufig nicht repräsentativ für die generelle Glukosurie, ebenso wie auch die bei der Vorstellung gemessenen postprandialen Blutzucker-Werte keinen Rückschluß auf die durchschnittlichen täglichen Blutzuckerspiegel zulassen.

Die mittleren postprandialen Blutzuckerwerte, die wir bei der Vorstellung der Patienten erhielten, ergaben eine deutliche Beziehung zur LJM, d.h. Patienten mit im Schnitt hohen Blutzuckerwerten wiesen häufiger eine LJM auf (Abb. 13). Insgesamt ist der einzeln gemessene Blutzuckerwert jedoch kein verläßlicher Langzeit-Stoffwechselparameter, da er nur die momentane Glukosekonzentration im Blut mißt, die innerhalb eines Tages stark schwanken kann. Der Aussagewert dieser Untersuchung ist deshalb gering.

Diesen Eindruck vermittelt auch die Analyse verschiedener

Literaturhinweise. So wird einerseits ein Einfluß des Blutzuckerwertes auf die LJM verneint (37,89), andererseits werden bei Einzelfallbeschreibungen LJM-positiver Patienten immer relativ hohe Blutzuckerwerte, häufig ausgeprägte Glukosurien und Ketose- oder Hypoglykämieepisoden angegeben (1,4,5,7,14,26,56,57,74).

Bedingt durch unterschiedliche Bewertungskriterien der Stoffwechsellage in der internationalen Literatur ist der Vergleich unserer Ergebnisse mit denen anderer Autoren schwierig. Aber auch die Gegenüberstellung unserer Resultate mit denen vergleichbarer Studien zeigte sowohl Übereinstimmung (5,6,7,8,13,44,45,104) als auch Unterschiede (12,34,58,76,77,78,79,86,89). So fand z.B. Hürter (44) ebenso wie wir eine signifikant zunehmende LJM-Praevalenz mit sich verschlechternder Stoffwechseleinstellung.

Einen gegenteiligen Befund erhob Rosenbloom mit zwei Untersuchungen 1981 und 1982 (76,78). In beiden Untersuchungen konnte er keinen statistisch gesicherten Zusammenhang herstellen zwischen Stoffwechseleinstellung und LJM, weder bei der Beurteilung der Stoffwechseleinstellung nach definierten klinischen Kriterien noch nach HbA1-Bestimmungen. Nach seiner Einschätzung scheint die Stoffwechseleinstellung nur von geringer Bedeutung für die LJM-Entstehung zu sein. Für Rosenbloom ist die LJM also nicht einfach ein Indikator für die Schwere der diabetischen Stoffwechselstörung, obwohl er einen metabolischen Einfluß auf die LJM-Praevalenz nicht ausschließen will. Wir können dies auf Grund unserer Ergebnisse nicht bestätigen, sondern finden einen deutlichen Einfluß der Langzeit-Stoffwechsellage (HbA1-Wert) auf die LJM-Entwicklung (Abb. 12).

**Insulinbedarf/KgKG/24 Stunden und LJM**

Bei der Untersuchung der Fragestellung, ob es zwischen der Qualität der Stoffwechseleinstellung und der Höhe des täglichen Insulinbedarfs einen Zusammenhang gibt, fanden wir je nach Dauer der Diabeteserkrankung unterschiedliche Ergebnisse. Für das erste Jahr nach der Diabetesmanifestation war ein solcher Zusammenhang nicht nachweisbar. Nach der Remissionsphase jedoch stieg mit schlechter werdender Stoffwechsellage der prozentuale Anteil der Patienten mit höherem Insulinbedarf.

Zwischen dem täglichen Insulinbedarf und dem Auftreten einer LJM fanden wir einen hochsignifikanten Zusammenhang. Bei den LJM-negativen Patienten lag die Insulindosis deutlich unter derjenigen der LJM-positiven Patienten. Außerdem wiesen die Patienten mit hoher Insulindosis überproportional häufig eine LJM II. Grades auf (Abb. 11).

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen wurde eine solche Beziehung zwischen Insulinbedarf und LJM von anderen Untersuchern nicht gefunden (12,34,77,86). Grgic (34) und Benedetti (7) wiesen zwar bei LJM-positiven Patienten einen insgesamt höheren Insulinbedarf nach, der Unterschied zum Insulinbedarf der LJM-negativen Patienten war jedoch statistisch nicht signifikant. Hürter (44,104) dagegen fand eine ähnliche Beziehung zwischen LJM und Insulinbedarf wie diese Studie ergab. Er konnte diesen Befund aber bei Patienten mit relativ hoher C-Peptidausscheidung nicht erheben, da bei diesen Patienten die erhebliche Insulinrestsekretion die Qualität der Stoffwechseleinstellung günstig beeinflußt (Patienten in der Remissionsphase).

Aus den Ergebnissen unserer Studie und denen anderer Autoren geht hervor, daß der Insulintagesbedarf nicht alleine als Einflußparameter für die Entstehung einer LJM betrachtet werden kann. Dies wird vor allem daran deutlich, daß der Insulinbedarf mit der Diabetesdauer und dem Diabetesmanifestationsalter in enger Beziehung steht. Diese beiden Faktoren bedingen aber wesentlich die LJM-Praevalenz.

**Retinopathie und LJM**

Weber und Burger (16,101) analysierten die Praevalenz und die Risikofaktoren der Retinopathie bei den von uns betreuten Patienten. Sie untersuchten mit Hilfe von Einzelfaktoranalysen und multipler Regressionsanalyse Risikofaktoren wie Konstitutionsmerkmale und Stoffwechselparameter.

Dabei fand sich als wichtigster Risikofaktor für die Retinopathie die Diabetesdauer und als zweitwichtigster Risikofaktor die Stoffwechsellage mit HbA1 und Stoffwechsel-Score. Als weitere wesentliche Einflußgrößen erwiesen sich Triglyceridspiegel im Serum und das Lebensalter. Insgesamt ergab sich aus der Untersuchung, daß der Beginn der Retinopathie in der Regel in den Lebensjahren um die Pubertät beobachtet wurde. Die Untersuchung des Zusammenhangs von Retinopathiemanifestation und Diabetesmanifestationsalter ergab, daß bei früher Manifestation die Patienten länger ohne Retinopathie blieben als bei einem späteren Auftreten der Erkrankung. Dieses Ergebnis legt den Schluß nahe, daß Diabetesdauer und Lebensalter unabhängig von einander auf die Retinopathie-Frequenz einwirken.

Das vermehrte Auftreten retinaler Veränderungen nach dem 15. Lebensjahr läßt Zusammenhänge mit der hormonalen Umstellung im Rahmen der Pubertät vermuten. Keiner der von Weber und Burger untersuchten Patienten wies bereits zum Zeitpunkt der Diabetesmanifestation eine Retinopathie auf. Bei langer Diabetesdauer von mehr als 18 Jahren konnten sie bei allen Patienten zumindest minimale Mikroangiopathien nachweisen. Nur bei 9,1% (von 231 Patienten) war eine beginnende Retinopathie bereits in den ersten fünf Jahren der Diabeteserkrankung nachzuweisen. Wurde die LJM im Zusammenhang mit Diabetesdauer und Alter der Patienten untersucht (Abb. 5), ergab sich - ähnlich wie bei der Retinopathie ab 15 Jahren und über 5 Jahren Diabetesdauer - ein plötzlicher Anstieg der LJM-Praevalenz ab einem Alter von 12 Jahren und einer Diabetesdauer ab 5 Jahren. Vor dem 12. Lebensjahr und unter 5 Jahren Diabetesdauer entwickelten nur 4 von 48 Patienten (ca 9%) eine LJM. Damit läßt sich bei unseren Patienten ein zeitlich früheres Auftreten der LJM im Vergleich zur Retinopathie aufzeigen.

Die Basalmembranveränderungen bei der Mikroangiopathie (z.B. Retinopathie) und die strukturellen Gewebeveränderungen bei der LJM könnten ein Hinweis auf eine gemeinsame Ätiologie der beiden diabetesspezifischen Folgeerkrankungen sein. Wir untersuchten daher, ob es einen Zusammenhang für das Auftreten dieser Diabeteskomplikationen gibt.

Von insgesamt 231 Patienten mit IADM, die wir zunächst nach dem Ausmaß ihrer Retinopathie einteilten (Tabelle 4), wiesen 90 (39%) eine LJM auf, und zwar 63,3% LJM I. Grades, 36,7% LJM II. Grades und mehr. Von 109 Patienten mit Retinopathie hatten 51 (46,8%) eine LJM, 27,5% eine LJM Grad I und 19,3% eine LJM Grad II, während von 141 Patienten ohne Retinopathie nur 32% eine LJM aufwiesen (22,2% LJM I. Grades, 9,8% LJM II. Grades) (Abb. 16).

Es war nun zu untersuchen, ob sich die Koinzidenz von LJM und Retinopathie über die Diabetesdauer erklären läßt oder ob es einen direkten Zusammenhang gibt. Wir

analysierten das Auftreten der LJM bei allen Retinopathie-Patienten in Abhängigkeit von der Diabetesdauer. Dabei zeigte sich eine Zunahme der LJM mit der Diabetesdauer, aber nur bis zum 15. Jahr. Danach kam es wieder zu einer Abnahme der LJM-Praevalenz. Bei den Patienten ohne Augenhintergrundsveränderungen nahm die Anzahl der LJM-positiven Patienten im Laufe der Diabetesdauer ebenfalls ab. Nach 15 Jahren Diabetesdauer ist jedoch die absolute Zahl der Retinopathie-negativen Patienten Null.

Die Umkehrung dieser Fragestellung, d.h. die Untersuchung der Retinopathie-Häufigkeit bei LJM-positiven Patienten in Abhängigkeit von der Diabetesdauer ergab eine absolute Zunahme der Patienten mit Retinopathie sowie eine reziproke Entwicklung der Retinopathie-Negativen mit länger werdender Diabetesdauer. Bei den LJM-negativen Patienten war mit zunehmender Diabetesdauer ebenfalls eine steigende Zahl Retinopathie-positiver und eine abnehmende Zahl Retinopathie-negativer Patienten zu ermitteln. Beide Untersuchungen zusammen belegen, daß die positive Korrelation von LJM und Retinopathie über die Diabetesdauer zu erklären ist (Abb. 18).

Wir untersuchten nun, ob LJM- und Retinopathie-Entwicklung weitere gemeinsame Risikofaktoren aufwiesen, um so einen möglichen Hinweis auf eine gemeinsame Ätiologie und Pathogenese zu finden. Wie für die Retinopathie ergibt sich auch für die LJM eine deutliche Abhängigkeit von der Diabetesdauer, von Stoffwechselparametern (z.B. HbA1), von Diabetesmanifestationsalter und vom Patientenalter. Es fanden sich aber auch deutliche Unterschiede der Einflußparameter für beide Komplikationen. Die Triglyceridspiegel im Serum standen nicht in Zusammenhang mit dem Auftreten der LJM. Weiterhin nahm die Retinopathiehäufigkeit mit zunehmender Diabetesdauer zu und erreichte

schließlich 100%, wogegen nach 15 Jahren Diabetesdauer keine neue LJM-Zunahme mehr zu verzeichnen war.

Der Zeitpunkt der Diabetesmanifestation hatte auf die LJM-Entwicklung und auf die Retinopathie-Entstehung einen vergleichbar deutlichen, jedoch reziproken Einfluß. Bei Patienten mit früher Diabetesmanifestation (unter 12 Jahren) zeigte sich ein hoher Anteil LJM-positiver Patienten (36,9%) gegenüber 12,8% bei den nach dem 12. Lebensjahr Erkrankten. Die signifikante Abhängigkeit der Retinopathie-Entstehung vom Diabetesmanifestationsalter zeigte ein entgegengesetztes Verhalten: je früher der Diabetes manifestierte, desto länger blieben die Patienten zeitlich symptomfrei.

Auf Grund dieser unterschiedlichen Ergebnisse über Risikofaktoren für die LJM und die Retinopathie liegt der Schluß nahe, daß es neben gemeinsamen Risikofaktoren wie z.B. der Diabetesdauer, dem Patientenalter und einer schlechten Stoffwechsellage (HbA1-Werte) auch noch spezifische Praedispositionsfaktoren gibt.

Die Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen LJM und Retinopathie gibt, wurde auch von anderen Autoren gestellt. Daß es beim Vergleich der Ergebnisse große Unterschiede gibt, liegt eventuell an uneinheitlichen Untersuchungsmethoden und auch an unterschiedlich großen Patientenkollektiven. So fanden Brink, Benedetti und Hürter (7,8,13,43,44,104) bei verschieden großen Kollektiven eine positive Korrelation zwischen Retinopathie- und LJM-Praevalenz. Lawson (54,55) untersuchte vorwiegend erwachsene Patienten mit IADM und NIADM, auf die Entwicklung von LJM und DC in Abhängigkeit von der Retinopathie, ohne ihre Stadien aber zu definieren. Bei Patienten mit schweren Augenhintergrundsveränderungen wies er eine höhere LJM-Praevalenz nach. Außerdem fand

er die schweren LJM-Formen bei Retinopathie-positiven Patienten häufiger. Auch er bestätigte bei seinen Patienten eine positive Korrelation zwischen LJM und Alter sowie zwischen LJM und Diabetesdauer. Außerdem wies er nach, daß die LJM-Praevalenz abhängig vom Diabetestyp unterschiedlich war: Patienten mit IADM zeigten häufiger eine LJM als solche mit NIADM. Er folgerte daraus, daß bei Patienten mit IADM die Mikroangiopathie als Teil der Pathogenese für Handveränderungen zu betrachten sei.

Obwohl Lawson die Koinzidenz von schwerer Retinopathie und hoher LJM-Frequenz beschrieb, waren in seinem Kollektiv auch viele Patienten mit erheblichen Augenhintergrundsveränderungen (darunter 10% Raucher) ohne LJM. Dies widerlegt nach seiner Einschätzung die von Rosenbloom 1982 erwähnte mögliche Markerfunktion (78) der LJM für die Entwicklung einer Retinopathie. Er betont daher die Wichtigkeit eines regelmäßigen ophthalmologischen Screenings, um frühzeitig Mikroangiopathien erkennen zu können.

Rosenblooms Untersuchungen 1981 (76,77) ergaben ebenfalls ein gehäuftes gemeinsames Auftreten von Retinopathie und LJM. Nur 3,5% der untersuchten Patienten mit Retinopathie waren ohne LJM-Symptome, 11,0% wiesen eine milde und 43,0% eine fortgeschrittene oder schwere Form der LJM auf. Mittels verschiedener Untersuchungsmethoden zeigte Rosenbloom (77), daß erst nach einer Erkrankungsdauer von etwa 4,5 Jahren eine Retinopathie zu erwarten war. Die Untersuchung von Weber und Burger (16,101) bestätigte diesen Befund. Ab dieser Diabetesdauer fand Rosenbloom auch einen Anstieg der LJM-Praevalenz von allgemein 30% auf 48,5%. Von 82 LJM-positiven Patienten mit einer Diabetesdauer über 4,5 Jahren zeigten 50% Augenhintergrundsveränderungen, während von 87 LJM-negativen Patienten nur 12% eine Retinopathie aufwiesen. Nach Rosenbloom stieg somit das Risiko,

eine Retinopathie zu entwickeln, auf das Vierfache an, wenn eine LJM vorlag. Er zeigte außerdem, daß die LJM meist vor der Mikroangiopathie auftrat, wobei der zeitliche Abstand der Manifestation zwischen 6 Monaten und 5 Jahren lag. Seltener traten beide Störungen gleichzeitig oder gar die Retinopathie vor der LJM auf. Dieses können wir ebenfalls bestätigen (Abb. 5). 9% der Patienten hatten eine LJM bei einer Diabetesdauer von unter 12 Jahren, während 9% der Patienten eine Retinopathie mit 15 Jahren Diabetesdauer entwickelten.

Entgegen seinem früherem Urteil wurde Rosenbloom durch die Ergebnisse einer neueren Studie (80) veranlaßt, dem Einflußfaktor Patientenalter auf die LJM und auf die RetinopathiePraevalenz mehr Bedeutung zuzumessen als der Diabetesdauer. Bei einer Erkrankungsdauer von weniger als 4 Jahren wiesen 43% der LJM-positiven Patienten, aber nur 15% der LJM-negativen Patienten eine Retinopathie auf. Die LJM-Häufigkeit des Gesamtkollektivs dieser Studie lag bei 36,0%, davon 60,7% mit einer milden und 39,3% mit einer fortgeschrittenen LJM.

Bei fortgeschrittener Retinopathie stieg die Frequenz der LJM-positiven Patienten auf 39% an, während sie bei Patienten ohne Retinopathie lediglich bei 19% lag. Betrug die Diabetesdauer mehr als 4 Jahre, zeigten 43% der Patienten mit LJM fortgeschrittene retinale Veränderungen (fortgeschrittene Background-Retinopathie und Neovascularisation), wogegen Patienten ohne LJM nur zu 15% von diesen Retinopathiestadien betroffen waren. Wir konnten bei Vergleichsuntersuchungen zwischen fortgeschrittenen Retinopathiestadien (fortgeschrittener background - Retinopathie und Neovascularisation) und dem Auftreten einer LJM diese deutliche Abhängigkeit ebenfalls nachweisen.

Zusammenfassend ist zu sagen: Die von anderen Autoren (44,45,78,80,104) geäußerte Vermutung einer gemeinsamen Ätiologie und Pathogenese von LJM und Retinopathie können wir anhand unserer Untersuchungsergebnisse nicht bestätigen, obwohl das gehäufte gemeinsame Auftreten dieser Diabetes-Komplikationen den Verdacht nahelegt. Die LJM erscheint nicht als Risikofaktor für die Retinopathie. In jüngster Zeit wurde immer eindeutiger nachgewiesen, daß die Entwicklung einer LJM auf Störungen im Kollagen- und Fibroblastenstoffwechsel beruht (14), wobei die Glykosilierung von Glukoproteinen eine wesentliche Ursache darstellt. Sicherlich ist eine Glykosilierung der Kollagene auch für die Basalmembranveränderungen bei der Retinopathie-Entstehung teilweise verantwortlich. Jedoch werden noch unterschiedliche genetische und hormonale Einflüsse diskutiert, die auf die Manifestation beider Komplikationen mit einwirken. Eine Abgrenzung oder Gemeinsamkeit hinsichtlich der Ätiologie ist deshalb zur Zeit noch nicht möglich und bleibt weiteren Untersuchungen in longitudinalen Studien großer Patientenkollektive sowie weiteren biochemisch-histologischen Untersuchungen vorbehalten.

## VI ZUSAMMENFASSUNG

Der insulinabhängige Diabetes mellitus (IADM) als chronische Stoffwechselstörung kann mit zunehmender Diabetesdauer und durch schlechte Stoffwechsellage zu multiplen Organfunktionsstörungen führen, die auch heute noch nicht vermieden werden können, trotz ständig sich verbessernder Möglichkeiten der Stoffwechselkontrolle, der Patientenschulung und trotz einer differenzierten Therapie.

Zu diesen seit langem bekannten diabetischen Folgekrankheiten wie Mikro- und Makroangiopathie kam noch eine weitere Komplikation hinzu, der erst seit etwa zehn Jahren in der Literatur Bedeutung zugemessen wird. Erstmals wurde diese "jüngste" diabetische Folgeerkrankung, die "Cheiropathie", wie sie zunächst genannt wurde, 1974 von Rosenbloom et al (72) beschrieben. Ihre Verbindung zum Diabetes mellitus ist heute unbestritten und ihre Abhängigkeit von konstitutionellen und stoffwechselbedingten Parametern wurde in zahlreichen Querschnitts- und Longitudinalstudien untersucht. Es wurde ebenfalls nach einer Gemeinsamkeit zwischen den verschiedenen diabetischen Folgeerscheinungen gesucht, um eventuell prognostische Aussagen von einer auf die andere Komplikation machen zu können.

Der Begriff der "Cheiropathie" wurde in den letzten Jahren von den meisten Autoren wieder verlassen. Statt dessen wurde der Begriff "limited joint mobility" (LJM) im englischen Sprachraum gewählt. Wir wählten für den deutschen Sprachraum den Begriff "Diabetische Gelenksteife" (DG).

Bei der LJM (DG) handelt es sich um eine Streckhemmung der Gelenke, die in der Regel symmetrisch an den Händen beginnt und hier vorwiegend zunächst die 5., dann die 4. Finger betrifft, die schmerzlos ist, zu Beginn ohne Bewegungseinschränkung verläuft und sich dann fortschreitend auf alle Finger, die Handgelenke aber auch auf alle anderen Gelenke ausbreiten kann. Dabei kommt es allmählich zu einer Beugekontraktur mit palpablen Veränderungen der Hautbeschaffenheit über den betroffenen Gelenken: Die Haut erscheint blaß, wächsern, verdickt und in ihrer Elastizität reduziert. Die Beugekontraktur ist keine primäre Erkrankung des Gelenkes, sondern betrifft das periartikuläre und Hautbindegewebe. Die LJM ist deutlich von anderen "Handsyndromen" abgrenzbar.

Die Untersuchungen bezüglich der Pathogenese und Ätiologie der LJM ergaben bei den unterschiedlichsten Untersuchungsansätzen, daß es sich um eine Störung des Kollagenstoffwechsels handelt. Dabei ist sowohl der Kollagenumsatz als auch die Struktur und die Funktion des Kollagens betroffen (8,14,19,24,27,32,33,38,61,68,69,77,81,82,84). Verschiedene Untersucher fanden auch Veränderungen der kollagenproduzierenden Fibroblasten in turnover und Funktion (14,18,31,32, 57,68,81,83,94,95,96). Eine vorzeitige Alterung des Kollagengewebes bei Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zu stoffwechselgesunden Personen wurde ebenfalls beschrieben (31,32,68,69,83,84,94,95). Die Pathogenese der LJM ist jedoch noch nicht entgültig geklärt. Abgesehen von biochemischen und histologischen Analysen wurde versucht, die Ursache für die Entstehung der LJM über klinische und anamnestische Studien zu isolieren.

Unsere Querschnittsuntersuchung an 322 Patienten mit IADM aus unserer poliklinischen Sprechstunde sollte die Prae-

valenz, sowie den Einfluß verschiedener konstitutioneller und stoffwechselabhängiger Faktoren auf die Entstehung einer LJM aufzeigen.

Unsere Patienten (167 ♂, 155 ♀) waren ein bis 32 Jahre alt (mean 16,2 +- 4,9), hatten eine Diabetesdauer von 0-26 Jahren (mean 7,4 +- 5,2) und ein durchschnittliches Diabetes-Manifestationsalter von 8,5 +- 3,9 Jahren. Der Insulinbedarf betrug im Mittel 0,77 +- 0,26 IE/KgKG/24 Stunden. Ein Kollektiv von 200 vergleichbaren stoffwechselgesunden Kindern und Jugendlichen diente als Kontrollgruppe.

Wir fanden bei unseren Patienten eine LJM-Praevalenz von 31,1% gegenüber 2% in der Kontrollgruppe. Von diesen LJM-positiven Patienten wiesen 65% der Patienten eine LJM Stadium I und 35% eine LJM Stadium II auf (Tabelle 9)(Abb. 4). Bei der Analyse der Beziehungen von LJM und Alter, Körpergröße, Pubertätsreifegrad (nach Tanner) und der mittleren Blutdruckwerte konnten wir signifikante Abhängigkeiten darstellen.

Mit zunehmendem Alter der Patienten trat die LJM häufiger auf. Ebenso wurde deutlich, daß mit Eintritt in die Pubertät (Übergang von Tanner-Stadium I+II nach III+IV) ein deutlicher Anstieg der Patientenzahlen mit LJM und vor allem der mit LJM II. Grades zu verzeichnen war. Mit dem Abschluß der Pubertät (Tannerstadium V+VI) beziehungsweise nach dem 19. Lebensjahr kam es zu keiner nennenswerten Zunahme von LJM-Symptomen (Abb. 6 u. 7). Geschlechtsunterschiede bei der Entwicklung der LJM konnten wir nicht nachweisen. Einen Zusammenhang zwischen Körpergröße und der Entwicklung einer LJM konnten wir ebenfalls darstellen (Abb. 8). Kleinwüchsige Patienten (unter der 25. Percentile) hatten häufiger eine LJM als Patienten mit "Normgrößen". Einen Zusammenhang zwischen vermehrter Klein-

wüchsigkeit und Diabetes mellitus fanden wir jedoch bei unserem Patientenkollektiv nicht. Es war bezüglich der Größenklassen normalverteilt. Die mittleren Blutdrucke der diastolischen und der Mitteldrucke zeigten bei unseren Patienten eine Beziehung zur LJM-Entstehung. Diese Beziehung fanden wir auch für die Mittelwerte des Cholesterins im Serum und der LJM. Die Abhängigkeit von LJM und Blutdruck bzw. Cholesterinwerten im Serum ist jedoch indirekt über das Patientenalter zu verstehen. Die diastolischen und Mitteldruckwerte lagen bei Patienten mit LJM im Mittel deutlich höher als bei Patienten ohne LJM. Umgekehrt hatten Patienten mit LJM häufiger mittlere Blutdrucke über 95 mmHg als Patienten ohne LJM.

Bei der Verbindung von Triglyceridwerten und Kreatinin-Clearance-Bestimmungen fanden wir keine signifikanten Unterschiede für Patienten mit und ohne LJM.

Bei der Suche nach möglichen Erbfaktoren für die Beziehung der LJM zum Diabetes mellitus fanden wir jedoch bei LJM-positiven Patienten keine Häufung derjenigen mit HLA-Antigenen der loci A, B, C, welche als Risikofaktoren bei IADM bekannt sind. Lediglich für den HLA-Typ B7 konnten vermehrt Patienten mit LJM nachgewiesen werden. Dieser Faktor gilt jedoch eher als protektiver HLA-Faktor im Zusammenhang mit IADM. In der Literatur fanden wir keine weiteren Vergleichsstudien für HLA-Antigene und LJM-Häufung.

Als nächstes untersuchten wir die Verbindung von LJM und diabetesbedingten Faktoren. Bei der Untersuchung des Zusammenhangs von LJM und Diabetesdauer zeigte sich, daß mit zunehmender Diabetesdauer die Anzahl der LJM-positiven Patienten insgesamt, sowie jene mit LJM Stadium II, zunahm (Abb. 10).

Bezüglich der stoffwechselabhängigen Faktoren ergab sich eine signifikante Abhängigkeit zwischen schlechter Stoffwechsellage und LJM. Dies betraf vor allem den Langzeit-Stoffwechselparameter HbA1, aber auch beim Vergleich des p.p. Blutzuckerwertes konnte ein Zusammenhang von LJM-Zunahme und höheren Blutzuckerwerten dargestellt werden (Abb. 12 u. 13). Bei der Beziehung zwischen der LJM und der Stoffwechseleinstellung nach dem von uns aufgestellten Score (Tabelle 1,2,3) wurde der Zusammenhang jedoch nicht so deutlich. Es zeigte sich lediglich ein Trend der LJM-Zunahme mit schlechter werdender Stoffwechselsituation (Abb. 14). Eine Analyse der Beziehungen zwischen der LJM und anderen Stoffwechselfaktoren (mittlere häusliche Harnzuckermessungen, 24-Stunden-Glukosurien am Vortag der poliklinischen Vorstellung gesammelt) ergaben keine signifikanten Korrelationen zur LJM-Praevalenz. Die Insulindosis jedoch stand signifikant in Beziehung zur LJM. Patienten mit höheren Insulindosen/24 Stunden wiesen auch häufiger eine LJM auf (Abb. 11).

Der Zeitpunkt der Diabetesmanifestation erwies sich bei unseren Patienten ebenfalls als Einflußfaktor für eine LJM-Entwicklung. Bei Unterteilung der Patienten in zwei Gruppen nach dem Diabetes-Manifestationsalter vor und nach dem 12. Lebensjahr ergab sich eine LJM-Praevalenz von 36,9% versus 12,8%. Je früher sich der Diabetes manifestierte, umso eher entwickelte sich eine LJM. Die früher manifestierenden Patienten haben jedoch auch u.U. eine längere Diabetesdauer und auch das Lebensalter geht indirekt ein beim Einfluss des Manifestationsalters auf die LJM (Abb. 9).

Bei der Analyse einer Beziehung zwischen Retinopathie und LJM ergab sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen beiden

Komplikationen, vor allem zwischen der LJM und einer ausgeprägten background-Retinopathie (Abb. 15, 16, 17). Da die Retinopathie-Entwicklung in starkem Maße von der Diabetesdauer und dem Alter der Patienten abhängig ist (16,101), wie dies auch hier für die LJM nachgewiesen wurde, untersuchten wir die Abhängigkeit beider Komplikationen im Zusammenhang von der Diabetesdauer (Abb. 18). Wir unterteilten unsere LJM-positiven Patienten in Gruppen nach ihrer Diabetesdauer und untersuchten sie auf die An- oder Abwesenheit einer Retinopathie. Dabei fanden wir, daß mit zunehmender Diabetesdauer die Anzahl der Patienten mit Retinopathie anstieg. Die LJM-negativen Patienten zeigten ebenfalls mit länger werdender Diabetesdauer eine absolute Zunahme der Retinopathie. Ab 15 Jahre Diabetesdauer hatten alle Patienten mit und ohne LJM eine Retinopathie.

Wurden -umgekehrt- unsere Patienten mit Retinopathie auf die An- oder Abwesenheit einer LJM untersucht, ergab sich mit zunehmender Diabetesdauer eine Zunahme der Patienten mit LJM bis zu einer Diabetesdauer von 15 Jahren. Danach kam es zu einer Abnahme der LJM-positiven Patientenzahlen. Da mit länger werdender Diabetesdauer, d.h. ab 15 Jahren Diabetesdauer keine Patienten ohne Retinopathie mehr vorkamen, konnten auch keine LJM-positiven Patienten mehr statistisch nachgewiesen werden.

Nicht alle unsere Patienten mit einer Diabetesdauer von mehr als 15 Jahren haben jedoch eine Retinopathie. Wir sehen auf Grund der Gegenüberstellung von LJM und Retinopathie, daß deren Beziehung keine direkte ist, sondern über die Diabetesdauer erklärt werden kann. Wir können der LJM, im Gegensatz zu Hürter und Rosenbloom (44,45,74,77,78, 104) keine Markerfunktion für eine Retinopathie -Entwicklung einräumen.

Insgesamt ergab sich bei unserer Untersuchung sowohl für das Patientenalter und die Diabetesdauer als auch für das Diabetes-Manifestationsalter eine signifikante Beziehung zur LJM. Auf Grund unserer Einzelparameteruntersuchungen können wir jedoch keinem dieser Einflußfaktoren eine Priorität auf die Entwicklung der LJM einräumen. Eine Wertung der Bedeutung der gefundenen Einflußparameter bleibt einer weitergehenden longitudinalen Studie vorbehalten.

Wir schließen uns jedoch der von Benedetti (8) aufgestellten These an, daß der Diabetes mellitus durch seine gestörte Stoffwechselsituation die LJM-Entstehung vor allem während der Wachstums- und Entwicklungsphase des jungen Patienten beeinflußt, wogegen erwachsene Patienten keine weitere Erkrankung oder Progredienz der bestehenden LJM mehr erfahren. Die beschriebene ursächliche Kollagenstörung der LJM durch Hyperglykosilierung, Überproduktion von pathologischen Kollagenketten (Prokollagen III) und anderen funktionellen und strukturellen Kollagenveränderungen in Folge einer chronischen Hyperglykämie scheinen nicht in jedem Alter und in gleicher Art das Bindegewebe zu beeinflussen, so daß Alter, Diabetesdauer und Stoffwechseleinstellung ebenso wie der Zeitpunkt der Diabetesmanifestation letztlich gemeinsam die LJM-Entstehung verursachen.

Das Auftreten und Fortschreiten einer LJM und damit eine mögliche Invalidisierung kann letztlich nur durch eine permanente Kontrolle und optimale Einstellung des Stoffwechsels erreicht werden, wie dies für alle anderen Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus ebenfalls gefordert wird. Solange der Diabetes mellitus und seine Folgekrankheiten nicht ursächlich sondern nur symptomatisch

behandelt werden können, muß unser Bemühen, zusammen mit dem der Patienten weiterhin in der möglichst optimalen Stoffwechselführung liegen, um eine gute Prognose und Lebensqualität des an Diabetes mellitus Erkrankten so lang wie möglich zu erhalten.

## VII. ABBILDUNGEN

**Foto 1: Diabetische Gelenksteife**
bei einer 16jährigen Patienten mit IADM, Diabetesdauer 12 Jahre. Darstellung der Untersuchung für eine aktive Bewegungseinschränkung. Maximal mögliche Extension beider Hände (Stadium II).

Foto 2: **Diabetische Gelenksteife**
Darstellung der Prüfung der aktiven Extension der Hände einzeln auf der Tischplatte.

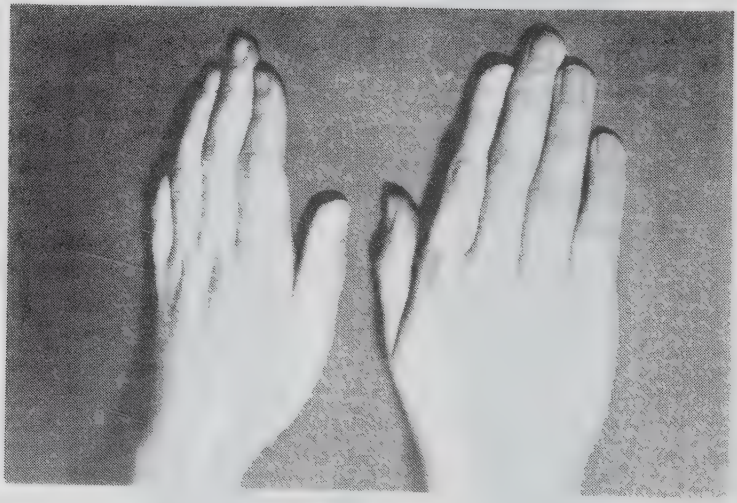


**Foto 3: Diabetische Gelenksteife**

Darstellung der passiven Extensionsfähigkeit der Hände durch den Untersucher bei einer 15 Jahre alten Patientin, Diabesdauer 11 Jahre (Stadium II).

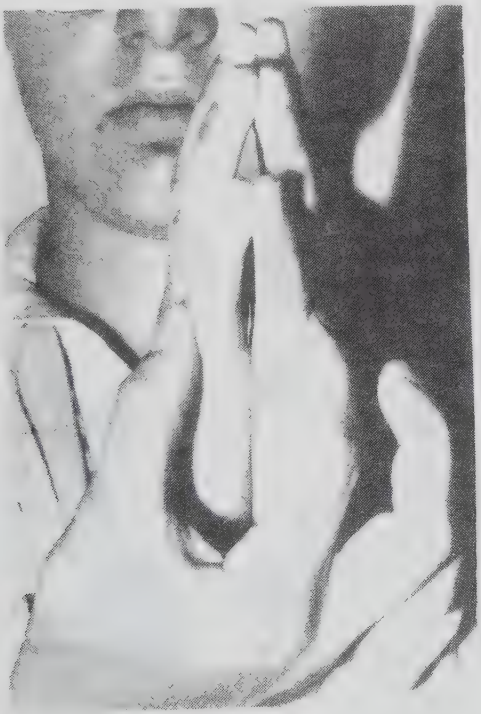


Foto 4: Handabdruck **mit Stempelfarbe**
bei maximal möglicher Extension
einer stoffwechselgesunden
Kontrollperson ohne Extensions-
einschränkung

Foto 5: **Handabdruck mit Stempelfarbe**
bei der Patientin (entspr. Foto 1) mit einer LJM II. Grades. Es stellen sich nur noch die Fingerspitzen und ein Teil des Thenars und Hypothenars dar.

Foto 6: **Röntgenaufnahme der Hand**
einer Patientin mit LJM Stadium II. Es besteht bereits eine Beugekontraktur der Fingergelenke.

**Abb. 1:**

245 Patienten mit IADM wurden bezüglich ihres Alters unterteilt und nach Geschlecht getrennt.

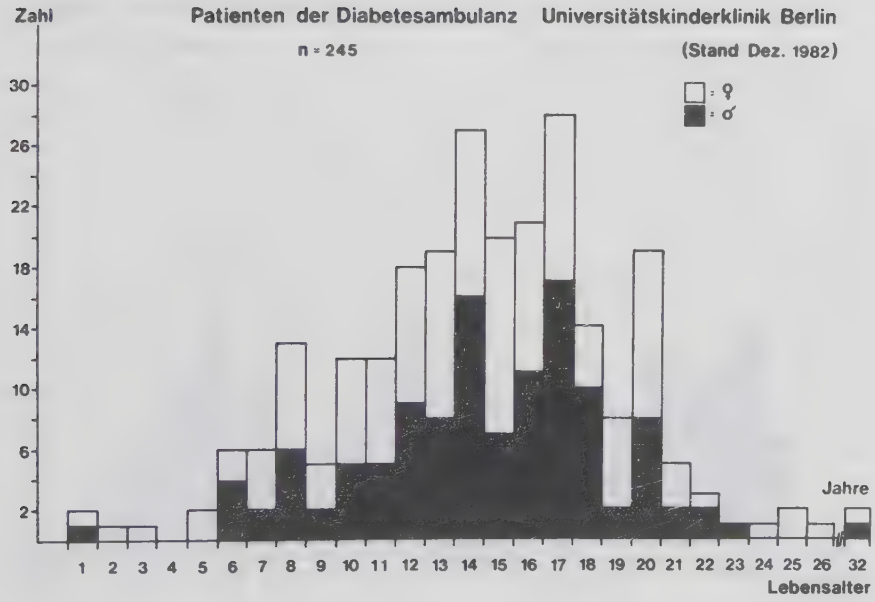


Abb. 2:
245 Patienten mit IADM wurden bezüglich ihrer Diabetesdauer nach Geschlecht getrennt.

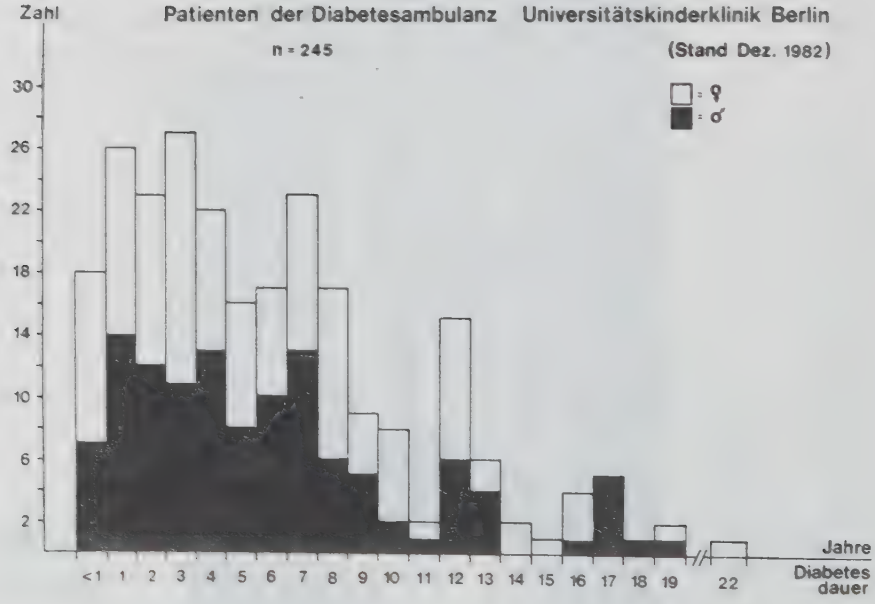


**Abb. 3:**
Aufteilung der 322 Patienten mit IADM, nach Geschlecht und nach Diabetesmanifestationsalter getrennt.

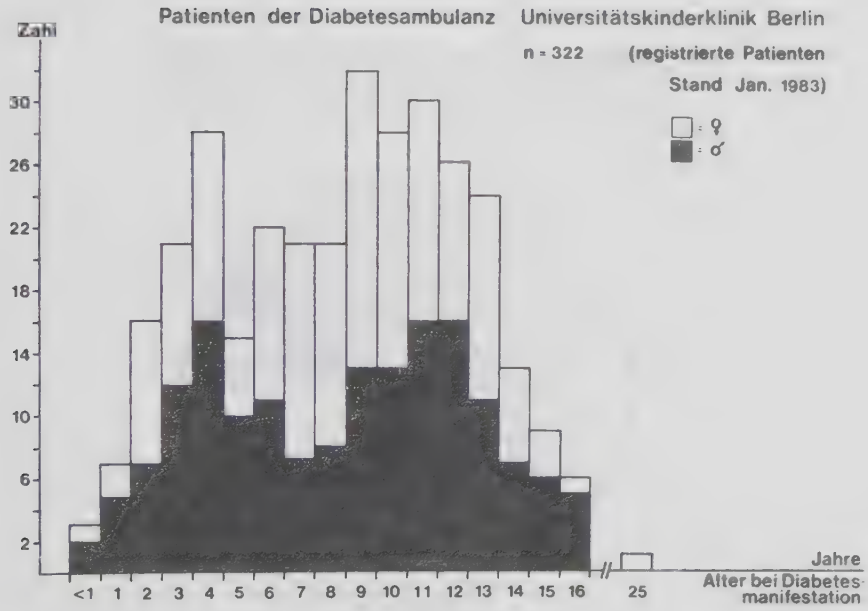


**Abb. 4:**
Praevalenz der DG (LJM) bei 322 Patienten mit IADM, davon wiesen 31,1% eine LJM auf. Von diesen LJM-positiven Patienten hatten 65 eine LJM I. Grades und 35 eine LJM II. Grades.

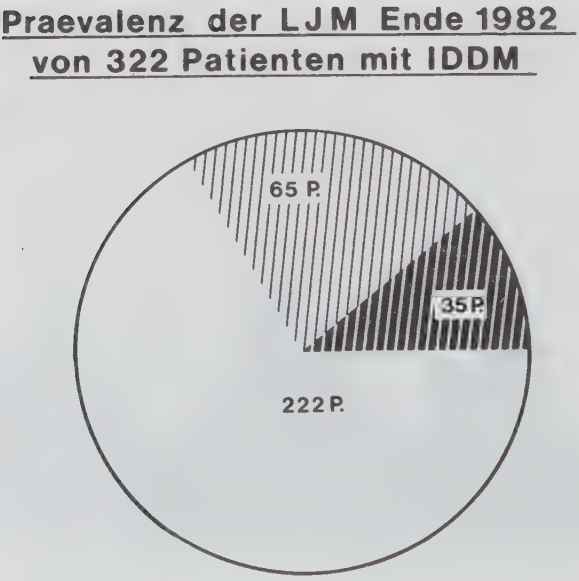


**Abb. 5:**

Verteilung unserer 322 Patienten mit IADM nach Alter (Abszisse) und Diabetesdauer (Ordinate) bezüglich ihrer LJM-Entwicklung. Die im Text beschriebenen Stadien der LJM sind in den angegebenen Symbolen dargestellt. Von 49 Patienten mit IADM, im Alter von 1 bis 12 Jahren und mit einer Diabetesdauer bis 5 Jahren waren nur insgesamt 4 Patienten mit LJM Grad I und 1 Patient mit einer LJM Grad II (10% LJM). In der Altersgruppe der Patienten die älter als 22 Jahre waren (Diabetesdauer 3-23 Jahre), befanden sich nur 5 Patienten mit LJM, davon 4 Patienten mit einer LJM Grad II, 1 mit LJM Grad I.

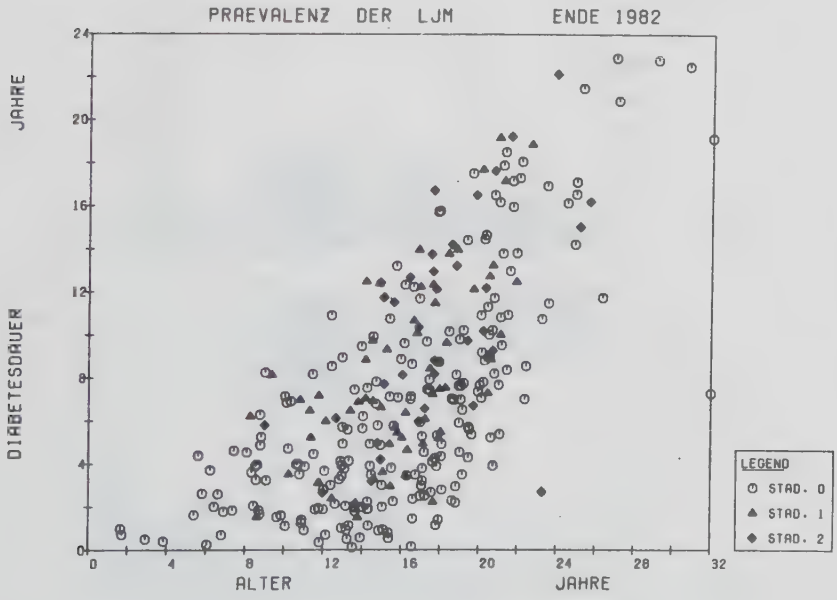


**Abb. 6 und 7:**
Häufigkeit der LJM nach Alter und Pubertätsentwicklung aufgeteilt. Die paralelle Zunahme von LJM-positiven Patienten bei der Altersdarstellung ab dem 10. Lebensjahr und dem Pubertätsstadium ab III nach Tanner zeigt den Einfluß des Pubertätsbeginns und des Wachstumsalters.

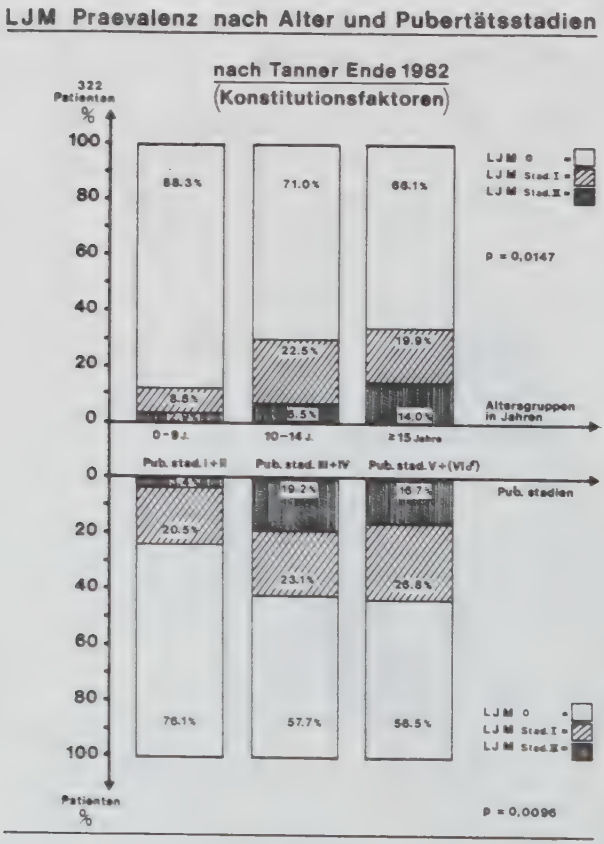


**Abb. 8:**

Häufigkeit der LJM in Beziehung zur Körpergröße (in Percentilenklassen). Dabei ergab sich für alle Patienten mit LJM in Stadien eine von der Norm abweichende Körpergrößenkurve. Bei der Aufteilung der Patienten in Percentilenklassen der Körpergrößen war eine überproportionierte Anzahl LJM-positiver Patienten in der Percentilen-Klasse 0-25 deutlich erkennbar.

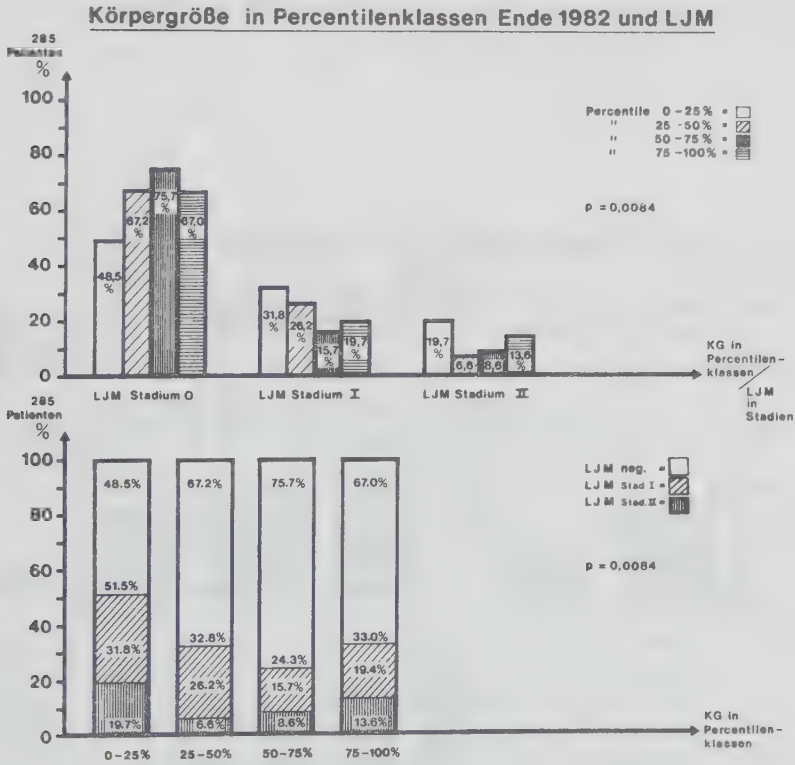


**Abb. 9:**

Wurden die Patienten nach ihrem Manifestationsalter in nur zwei Klassen eingeteilt (unter 12 Jahre und über 12 Jahre), dann war eine vermehrte LJM-Häufigkeit bei Patienten mit frühem Diabetesbeginn nachzuweisen (36,9%) verglichen mit 12,8% bei jenen, die nach Beginn der Pubertät (>12 Jahren) ihren Diabetes manifestierten. Wurden die Patientengruppen bezüglich ihrer Diabetes-Manifestation willkürlich in 3 Gruppen unterteilt, dann fand sich ebenfalls eine Altersabhängigkeit der LJM-Praevalenz. Sie war jedoch nicht mehr signifikant.

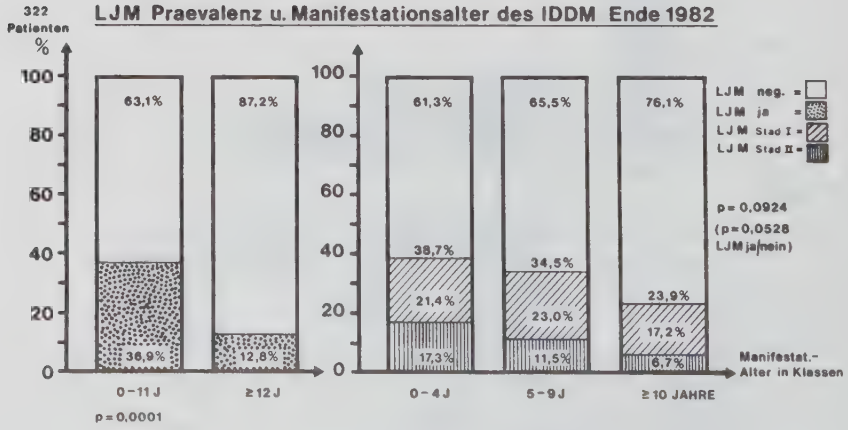
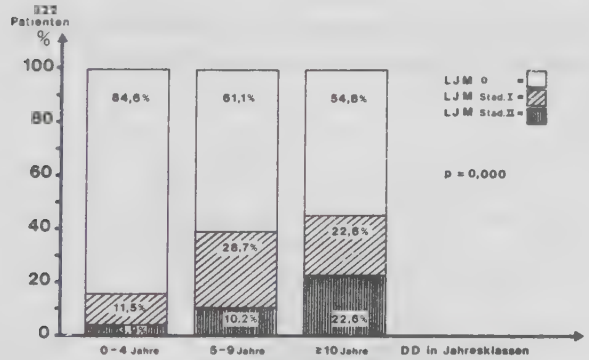


**Abb. 10 und 11:**

Verteilung der Patienten nach ihrer Diabetesdauer mit LJM Stadien 0,I,II, sowie in 4 Klassen der Insulindosen/24 Stunden. In beiden graphischen Darstellungen wird die Zunahme der LJM-positiven Patienten mit längerwerdender Diabetesdauer und mit höherem Insulinbedarf deutlich. (Diabetesdauer/Insulinbedarf: r=0,3595.p<0,1%).

**LJM Praevalenz und Diabetesdauer Ende 1982**




**LJM Praevalenz und Insulinbedarf/kg KG/24Std.**

**Ende 1982**

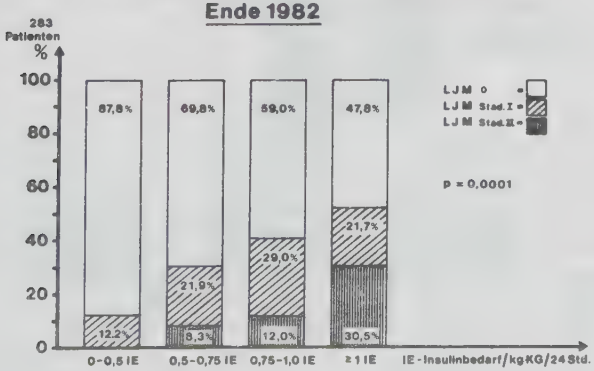


**Abb. 12 und 13:**

Vergleichende Darstellung der Patienten mit LJM in Stadien aufgeteilt bezüglich ihrer HbA1-Werte und ihrer postprandialen Blutzuckerwerte. Die Zunahme der Patientenzahlen mit LJM bei steigenden HbA1-Mittelwerten (Langzeitstoffwechselparameter) und höheren p.p. Blutzuckerwerten kommt deutlich zum Ausdruck.

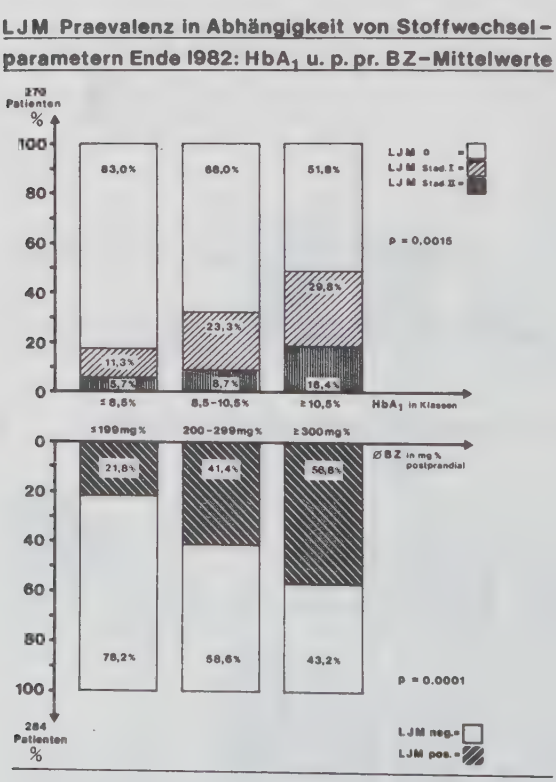


**Abb. 14:**

134 Patienten wurden bezüglich ihrer Stoffwechseleinstellung in Qualitätsklassen eingeteilt (Tab.1,2,3). Die Patienten wurden im 1. Jahr nach Diabetes-Manifestation und zu einem späteren Zeitpunkt nach klinischen Kriterien beurteilt. Dabei wurde für Patienten im 1. Jahr der Diabetesmanifestation (1. Kolumne) keine signifikante Häufung der LJM mit schlechter werdender Stoffwechsellage festgestellt. Bei der Unterteilung der Patienten nach ihrer Stoffwechselführung jenseits der Remissionsphase zeigte sich jedoch eine deutliche Zunahme der LJM I. und II. Grades mit schlechter werdender Stoffwechseleinstellung (2. Columne).

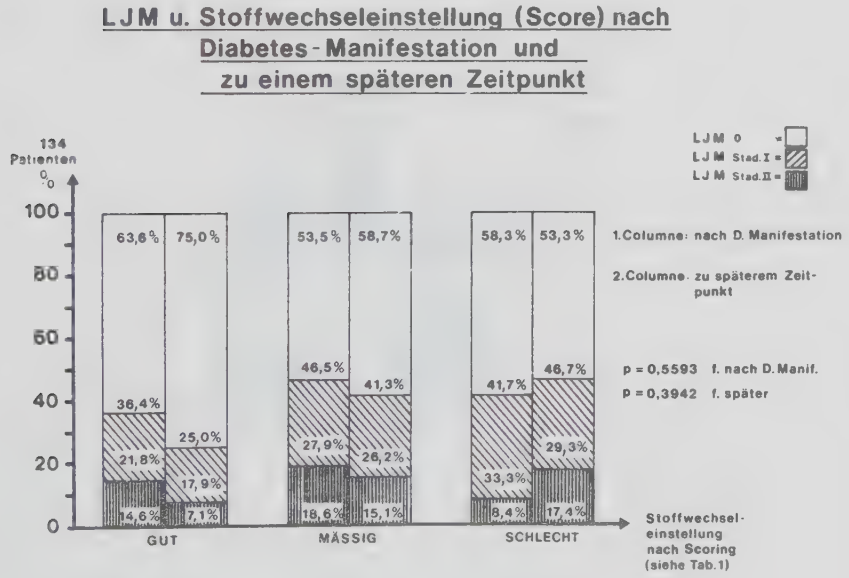


**Abb. 15:**

Bei 231 Patienten mit IADM, nach Retinopathie-Stadien unterteilt (Tabelle 4) zeigte sich eine signifikante Beziehung zur LJM. Je schwerer die Retinopathie war, umso häufiger fand sich eine LJM.

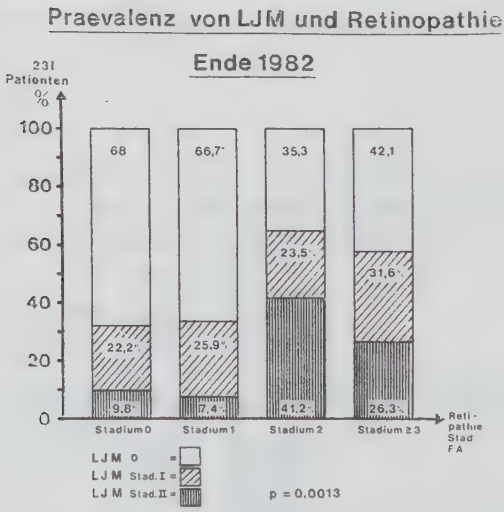


Abb. 16:
Wurden die Patienten allein nach Vorhandensein oder Abwesenheit einer Retinopathie eingeteilt, dann zeigte sich zwischen LJM und Retinopathie ebenfalls eine positive Beziehung.

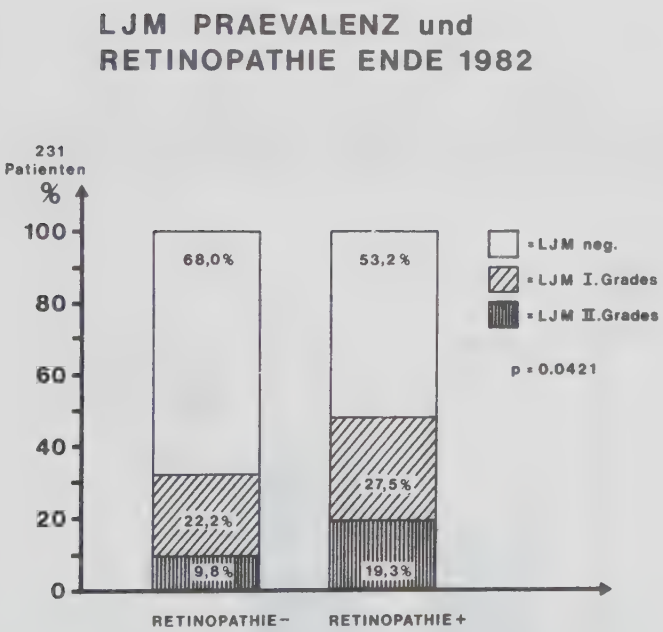


**Abb. 17:**

Die Patienten wurden daraufhin noch einmal nach fehlenden bzw. "leichten" Augenhintergrundsveränderungen (nur bei Fluorescenzangiographie sichtbar) und "schweren" Retinopathien mit Neovaskularisation und Leakages unterteilt und bezüglich der Praevalenz der LJM untersucht. Hier wurde der Zusammenhang zwischen "schwerer" Retinopathie und LJM-Häufung deutlich.

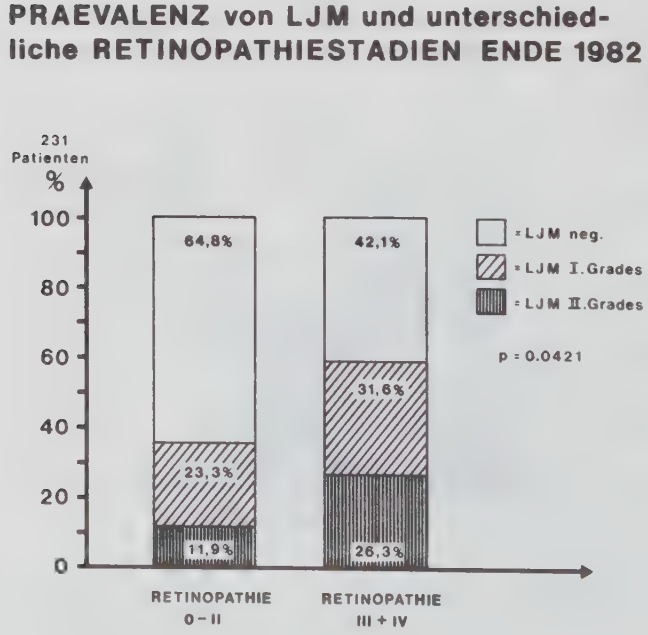
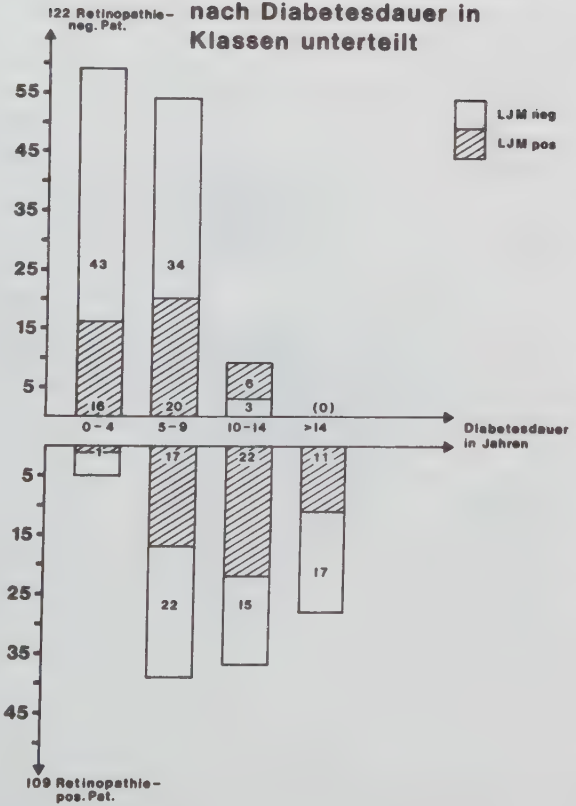


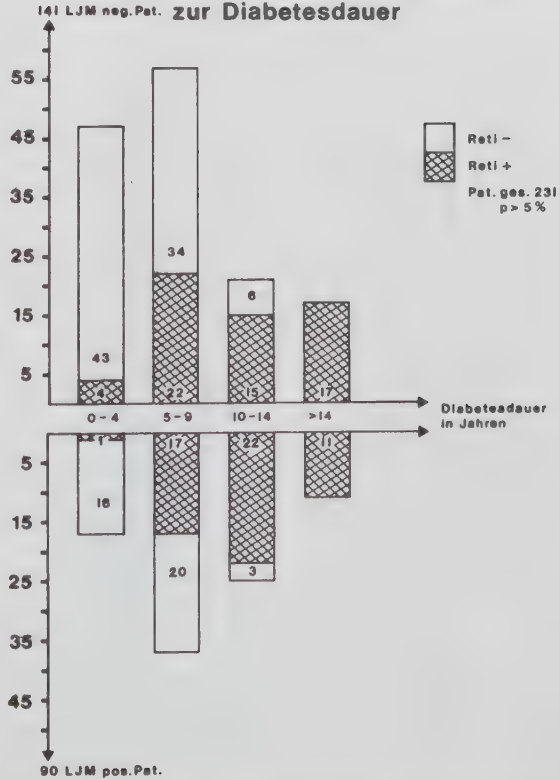
**Abb. 18:**

231 Patienten wurden nach Diabetesdauer unterteilt, sowie bezüglich der An- oder Abwesenheit einer LJM getrennt und auf die Entwicklung einer Retinopathie beurteilt. Der Einfluß der Diabetesdauer auf die Entwicklung beider Komplikationen als bestimmender Faktor war so deutlich erkennbar geworden. Wurden die 231 Patienten nach Diabetesdauer unterteilt und je nach An- oder Abwesenheit einer Retinopathie getrennt, zeigte sich, daß mit zunehmender Diabetesdauer die absolute Zahl der Patienten ohne Retinopathie gegen Null ging, also auch die Anzahl der LJM Positiven Null wurde. Aber auch bei den Retinopathie-positiven Patienten war der Einfluß der Diabetesdauer auf eine LJM-Entwicklung deutlich: Bis zu einer Diabetesdauer von 15 Jahren war die Praevalenz der LJM zunehmend, danach jedoch rückläufig.

**Praevalenz der Retinopathie bei Patienten mit u. ohne LJM, nach Diabetesdauer in Klassen unterteilt**




**Praevalenz der LJM bei Patienten mit u. ohne Retinopathie in Beziehung zur Diabetesdauer**



## VIII. LITERATURVERZEICHNIS


1. Alfonso G O, Manteca J M, Sala A S, Martin A y Sala F M: Limitacion de la movilidad articular en un paciente con diabetes mellitus tipo I. Med Clin 79: 240 (1982)

2. Amrein R, Keller R, Joos H und Herzog H: Neue Normalwerte für die Lungenfunktionsprüfung mit der Ganzkörperplethysmographie. Dtsch Med Wschr 94: 1785-1793 (1969)

3. Anonymous: Stiffness Of The Hand In Diabetes. Lancet 2: 1027-1028 (1981) editional

4. Barta L: Flexion Contractures in a Diabetic Child (Rosenbloom Syndrom) Eur J Pediatr 135: 101-102 (1980)

5. Benedetti A, Noacco C, Macor S, Pittaro I: Joint Lesions In Diabetes. New Eng J Med 292: 1033 (1975)

6. Benedetti A, Cattano G, Macor S, Noacco C: Cheiroarthropathy of Juvenile Diabetes. Diabetologia 11: 332 (1975) abstract

7. Benedetti A and Noacco C: Juvenile Diabetic Cheiroarthropathie. Acta diabetol lat 13: 54-67 (1976)

8. Benedetti A and Noacco C: Hand Changes in Childhood Onset Diabetes. Pediat adolesc Endocr 9: 149-155 (Karger, Basel 1981)

9. Binkley G W: Dermopathy in the Diabetic Syndrome. Arch Dermat 92: 625-634 (1965)

10. Brehm G: Haut und Diabetes. In.: Handbuch In Med, Bd.7.2B: 569-604

11. Brehm G und Sanei M: Dermatologische Erkrankungen bei Diabetes mellitus. Med Klinik 63: 201-208 (1968)

12. Brice J E H, Johnston D I and Noronha J L: Limited finger joint mobility in diabetes. Arch Dis Childh 57: 879-881 (1982) abstract

13. Brink S: Limited Joint Mobility (LJM) as a Risk Factor for Complications in Youngsters with IDDM. Diab Suppl 1: 16A (1983) abstract

14. Buckingham B A, Uitto J, Sandborg C, Keens T, Roe T, Costin G, Kaufman F, Bernstein B, Landing B and Castellano A: Scleroderma- like Chantes in Insulin-dependend Diabetes Mellitus. Clinical and Biochemical Studies. Diabetes Care 7: 163-169 (1984)

15. Burger W und Weber B: Behandlung der diabetischen Ketoazidose bei Kindern und Jugendlichen. Monatsschr Kinderheilkd 131: 694-701 (1983)

16. Burger W, Hövener G, Düsterhus R, Hartmann R und Weber B: Prevalence and develepement of retinopathy in children and adolescents with type I (insulin dependend) diabetes mellitus. Diabetologia submitted

17. Cahill G F, Etzwiler D D, Freinkel N: "Control" and diabetes. N Eng J Med 294: 1001 (1976)

18. Caulfield J B: Dermal Elastic Tissue of Diabetics. Beitr Path Bd 145: 286-296 (1972)

19. Chang K, Uitto J, Rowold E A, Grant G A, Kilo C and Williamson J R: Increased Collagen Cross-Linkages in Experimental Diabetes. Reversal by beta-Aminopropionitrile and D-Penicillamine. Diabetes 29: 778-781 (1980)

20. Constam G R: Controle du diabete et prevention des complications. Journees de Diabetologie de l'Hotel-Dieu: 313-320 Paris Flammerion (1972)

21. Deckert T, Egeberg J, Frimodt-Moller C, Sander E and Svejgaard A: Basement Membrane Thickness, Insulin Antibodies and HLA Antigens in Long-Standing Insulin-Dependent Diabetics with and without Severe Retinopathy. Pediat adolesc Endocr 9: 159-163 (Karger Basel 1981)

22. Engel M F, Brunswick G, Smith G Jr, Durham N C: The Pathogenesis of Necrobiosis Lipoidica. Necrobiosis Lipoidica, a Form Fruste of Diabetes Mellitus. Arch Derm 82: 791-797 (1960)

23. Entmacher P S, Suissman K E, Metz R I S (eds): Diabetes mellitus, Long term Prognosis in diabetes mellitus. Am Diab Ass NY: 191 (1975)

24. Fasske E und Morgenroth K: Histologische und histochemische Untersuchungen der menschlichen Mundschleimhaut beim Diabetes mellitus. Ärztliche Forschung 13: 73-81 (1959)

25. Fiorio E: La neuroartropatia diabetica. Contributo clinico. Minerva ortop 13: 723-733 (1962)

26. FitzGerald G A, Greally J F, Drury M I: The syndrome of diabetes insipidus, diabetes mellitus and optic atrophy (DIDMOA) with diabetic cheiroarthropathy. Postgrad Med J 54: 815-817 (1978)

27. Francis M J O, Ellis J P, Hockaday T D R: Skin Collagen in Diabetes Mellitus in Relation to Treatment. Proc roy Soc Med 67: 35-36 (1974)

28. Gandola C D: Limited Joint Mobility and Retinopathy in Juvenile Diabetes. JAMA 248:1975 (1982)

29. George T and Fernandez J C: Cutaneous Manifestations in Diabetes Mellitus. Study of 50 Cases. Ind J Dermat Ven and Lepr 42: 261-268 (1976)

30. Giordano B, Rosenbloom A L, Heller D, Weber T, Gonzalez R and Grgic A: Regional Services for Children and Youth with Diabetes. Pediatrics 60: 492-498 (1977)

31. Goldstein S, Littlefield J W, Soeldner S J: Diabetes Mellitus and Aging: Diminished Plating Efficiency Of Cultured Human Fibroblasts. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 64: 155-160 (1969)

32. Goldstein S, Moerman E, Soeldner S J, Gleason R E, Barnett D M: Chronologic and Physiologic Age Affect Replicative Life-Span of Fibroblasts from Diabetic, Prediabetic and Normal Donors. Science 199: 781-782 (1977)

33. Grant M E, Prockop D J: The Biosynthesis of Collagen (Third of Three Parts). N Eng J Med 286: 291-300 (1972)

34. Grgic A, Rosenbloom A L, Weber F T, Giordano B, Malone J I, Shuster J J: Joint contracture - common manifestation of childhood diabetes mellitus. J Pediatr 88: 584-588 (1976)

35. Grgic A, Rosenbloom A L, Weber F T, Giordano B: Joint Contracture in Childhood Diabetes. N Eng J Med 292: 372 (1975)

36. Guthrie R A: Commentary in: Rosenbloom A L: Diabetes in the pediatric Literature. Diabetes Care 1: 121-122 (1978)

37. Guthrie R A, Guthrie D W and Jackson R: Criteria of Metabolic Control for Long-Term Studies of Vascular Disease. Pediat adolesc Endocr 9: 123-128 (Karger, Basel 1981)

38. Hamlin C R, Kohn R R, Luschin J H: Apparent Accelerated Aging of Human Collagen in Diabetes Mellitus. Diabetes 24: 902-904 (1975)

39. Heding L G: Radioimmunological Determination of Human C-Peptide in Serum. Diabetologia 11: 541-548 (1975)

40. Hildebrand A G, Montgomery H, Rynearson E H: Necrobiosis Lipoidica Diabeticorum. Arch int Med 66: 851-878 (1960)

41. Hövener G, Oberdisse U, Burger W and Weber B: Development of Retinopathy in Diabetic Children and Adolescents, Related to Long-Term Metabolic Control Pediat adolesc Endocr 9: 226-231 (Karger, Basel 1981)

42. Hürter P, Bernsau I, Gilde K, Hoffmann K and Jost J: Fluorescein Angiographic Studies in 90 Diabetic Children and Adolescents. Pediat adolesc Endocr 9: 223-225 (Karger, Basel 1981)

43. Hürter P: Veränderungen an Haut und Gelenken. In: Diabetes bei Kindern und Jugendlichen, Springer Verlag, 2.ed, Berlin: 62-64 (1982)

44. Hürter P, Berger M, Kubel R, Stolzenbach K, Zick R, Mitzkat H J: Diabetesspezifische Handveränderungen (Cheiropathie) bei Kindern und Jugendlichen mit insulinbedürftigem Diabetes (Typ I). Monatsschr Kinderheilkd 131: 582-686 (1983)

45. Jackson R L, Holland E, Chatman I D, Guthrie D and Hewett J E: Growth and Maturation of Children with Insulin-dependent Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1: 96-107 (1978)

46. Jung Y, Hohmann T C, Gerneth J A, Novak J, Wassermann R C, D´Andrea B J, Newton R H and Danowski T S: Diabetic Hand Syndrome. Metabolism 20: 1008-1015 (1971)

47. Kennedy L, Archer D B, Campbell S L, Beacom R, Carson D J, Johnston P B and Maguire C J: Limited Joint mobility in Type I diabetes mellitus. Postgrad Med J 58: 481-484 (1982)

48. Kivirikko K I: Urinary Excretion of Hydroxyproline in Health and Disease. Intern Revue Connection 5: 93-163 (1963)

49. Knowles H B: Long-Term Juvenile Diabetes Treated With Unmeasured Diet. Trans Assoc Am Physicians 84: 95-101 (1971)

50. Knowles H B: Joint Contractures, waxy Skin, and Control of Diabetes. N Eng J Med 305: 217-218 (1981)

51. Koepp P und Kühnau J: Insulinrestsekretion (C-Peptid) und einige andere Parameter für den Langzeitverlauf bei Patienten mit Insulin- bedürftigem Diabetes mellitus. Monatsschr Kinderheilkd 130: 215-217 (1982)

52. Kofoed J A, Bozzini C E, Alippi R M: Skin Acidic Glycosaminoglycans in Alloxan Diabetic Rats. Diabetes 19: 732-733 (1970)

53. Lasche E M, Larson R E: Interaction of Insulin and Prostacyclin Production in the Rat. Diabetes 31: 454-455 (1982)

54. Lawson P, Maneschi F and Kohner E M: The Relationship of Finger Joint Abnormalities and Dupuytren's Contracture to Diabetic Retinopathy in Type I (Insulin-Dependent) and Type II (Non-Insulin-Dependent) Diabetic Patients. Diabetologia 23: 183 (1982) abstract

55. Lawson P M, Maneschi F and Kohner E M: The Relationship of Hand Abnormalities to Diabetes and Diabetic Retinopathy. Diabetes Care 6: 140-143 (1983)

56. Lieberman L S, Rosenbloom A L, Riley W J, Silverstein J H: Reduced Skin Thickness with Pump Administration of Insulin. N Eng J Med 303: 940-941 (1980)

57. Lundbaek K: Stiff Hands in Long-term Diabetes: Acta Med Scand 158: 445-451 (1957)

58. Madacsy L, Peja M, Korompay K and Biro B: Limited Joint Mobility, Impaired Respiratory Function and Early Retinopathy in Childhood Diabetes. Diabetologia 23: 184 (1982) abstract

59. Malone J I, Van Cader T C and Edwards W C: Diabetic Vascular Changes in Children. Diabetes 26: 673-679 (1977)

60. Maclaren N K: Viral and Immunological Bases of Beta Cell Failure in Insulin-Dependent Diabetes. Am J Dis Child 131: 1149-1154 (1977)

61. McMillan D E, Breithaupt D L, Rosenau W, Lee J C and Forsham P H: Forearm Skin Capillaries of Diabetic, Potential Diabetic and Nondiabetic Subjects. Changes Seen by Light Microscope. Diabetes 15: 251-257 (1966)

62. Miller E J: Biochemical Characteristics and Biological Significance of the Genetically-Distinct Collagens. Mol and Cell Bioch 13: 165-192 (1976)

63. Neufeld M, Maclaren N K, Riley W I, Lezotte D, v Mclaughin J V, Silverstein J and Rosenbloom A: Islet Cell and Other Organ-specific Antibodies in U.S. Caucasians and Blacks with Insulin-dependent Diabetes Mellitus. Diabetes 29: 589-592 (1980)

64. Nie N H, Hull C H, Jenkins J G, Steinbrenner K, Blut D H: SPSS Statistical package for the social sciences. Mc Graw-Hill- Book Company New York (2.Ed) (1975)

65. Paeslack von V: Dupuytrensche Kontraktur und Diabetes mellitus. Schweiz Med Wschr 12: 349-353 (1962)

66. Pfister v R and Driban N: Die mit Diabetes einhergehenden Dermatosen. Fortschr Med 88: 425-428 (1970)

67. Pogatsa G, Bihari-Varga M, Szinay G: Effect of Diabetes Therapy on the Myocardium in Experimental Diabetes. Acta diabet lat 16: 129-138 (1979)

68. Prockop D J, Kivirikko K I, Tuderman L and Guzman N A: The Biosynthesis of Collagen and its Disorders (Second of Two Parts) N Eng J Med 301: 77-85 (1979)

69. Raskin P, Marks J F, Burns H, Plumer M E, Siperstein M D: Capillary Basement Membrane Width in Diabetic Children. Am J Med 58: 365-372 (1975)

70. Ravid M, Dinai Y, Sohar E: Dupuytren's Disease in Diabetes Mellitus. Acta diabet lat 14: 170-174 (1977)

71. Rosenberg H, Modrak J B, Hassing J M, Al-Turk W A, Stohs S J: Glycosylated Collagen. Biochem Biophys Res Commun 91: 498-501 (1979)

72. Rosenbloom A L, Frias J L: Diabetes Mellitus, Short Stature and Joint Stiffness - A New Syndrom. Clin Res 22: 92 (1974)

73. Rosenbloom A L: Nature and Nurture in the Expression of Diabetes Mellitus and Its Vascular Manifestations. Am J Dis Child 131: 1154-1159 (1977)

74. Rosenbloom A L and Rosenbloom E K: Insulin-dependent Childhood Diabetes. Normal Viability of Cultured Fibroblasts. Diabetes 27: 338-341 (1978)

75. Rosenbloom A L, Silverstein J H, Riley W I, Lezotte D C, McCallum M, Maclaren N K, Neufeld M: Total glycosylated hemoglobin estimation in the management of children and youth with diabetes. Bull Int Study Group Diabetes in Child Adoles 4: 24 (1980)

76. Rosenbloom A L, Silverstein J H, Riley W J, Malone J I, Lezotte D C, McCallum M, Maclaren N K and Neufeld M: Joint Contracture in Childhood Diabetes Indicates High Risk for Vasculopathy. Pediat adolesc Endocr 9: 143-148 (1981)

77. Rosenbloom A L, Silverstein J H, Lezotte D C, Richardson K and McCallum M: Limited Joint Mobility in Childhood Diabetes Mellitus Indicates Increased Risk for Microvascular Disease. N Eng J Med 305: 191-194 (1981)

78. Rosenbloom A L, Silverstein J H, Lezotte D C, Riley W J and Maclaren N K: Limited joint mobility in diabetes mellitus of childhood: Natural history and relationship to growth impairment. J Pediatr 101: 874-878 (1982)

79. Rosenbloom A L, Silverstein J H, Riley W J and Maclaren N K: Limited Joint Mobility in Childhood Diabetes: Family Studies. Diabetes Care 6: 370-373 (1983) abstract

80. Rosenbloom A L, Malone J I, Yuchta J, Cader van T C: Limited Joint Mobility and Diabetic Retinopathy Demonstrated by Fluorescein Angiography. Eur J Ped 141: 163 (1984)

81. Schiller S and Dorfman A: The Metabolysm of Mucopolysaccharides in Animals. IV. The Influence of Insulin. J Biol Chem 219: 625-632 (1957)

82. Schirren C and Schur V: Hauterscheinungen bei Diabetes mellitus. Mat Med Nordm 22: 145-156 (1970)

83. Schneir M, Ramamurthy N and Golup L: Skin Collagen Metabolism in the Streptozotocin-induced Diabetic Rat. Enhanced Catabolism of Collagen Formed Both Before and During the Diabetic State. Diabetes 31: 426-431 (1982)

84. Schnider S L and Kohn R R: Effects of Age and Diabetes Mellitus on the Solubility and Nonenzymatic Glucosylation of Human Skin Collagen. J Clin Invest 67: 1630-1635 (1981)

85. Schuyler M R, Niewoehner D E, Inkley S R and Kohn R: Abnormal Lung Elasticity in Juvenile Diabetes Mellitus. Am Rev Respir Dis 113: 37-41 (1976)

86. Seibold J R: Digital Sclerosis in Children with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Arthritis and Rheumatism 25: 1357-1361 (1982)

87. Sinha S, Munichoodappa C S, Kozak G P: Neuro-Arthropathy (Charcot Joints) in Diabetes Mellitus. (Clinical Study of 101 Cases). Medicine (Baltimore) 51: 191-210 (1972)

88. Sherry D D, Rothstein R R L and Petty R: Joint Contractures Preceding Insulin-dependent Diabetes Mellitus. Arthritis and Rheumatism 25: 1362-1364 (1982)

89. Starkman H and Brink S: Limited Joint Mobility of the Hand in Type I Diabetes Mellitus. Diabetes Care 5: 534-536 (1982)

90. Tanner J M: Growth at adolescence. Blackwell Scientific Publications 2: 28-39 (1962)

91. Tattersall R B: Diabetes, The Young Person, Their Family And The Doctor. IDF Bulletin 1 (1983)

92. Tchobroutsky G: Relation of Diabetic Control to Development of Microvascular Complications. Diabetologia 15: 143-152 (1978)

93. Traisman H S, Traisman E S, Marr T J and Wise J: Joint Contractures in Patients with Juvenile Diabetes and Their Siblings. Diabetes Care 1: 360-361 (1978)

94. Villee D B, Powers M L: Effect of glucose and insulin on collagen secretion by human skin fibroblasts in vitro. Nature 268: 156 (1977)

95. Vracko R and Benditt E P: Manifestations of Diabetes Mellitus - Their Possible Relationships to an Underlying Cell Defect. A Review Am J Pathol 75: 204-219 (1974)

96. Vracko R and Benditt E P: Restricted replicative life-span of diabetic fibrolblasts in vitro: its relation to microangiopathy. Fed Proc 34: 68-70 (1975)

97. Weber B: Insulintherapie des Diabetes Mellitus. Monatsschr Kinderheilkd 130: 453-460 (1982)

98. Weber B: Verbesserte Prognose für Kinder mit Diabetes mellitus. Mk Ärzt Fortb 33: 18-30 (1983)

99. Weber B, Burger W, Hövener G and Hartmann R: Influence of longterm metabolic regulation on the development of retinal changes in young IDDM subjects. ISGD 9. Annual Meeting, Miscolc-Tapolka, Hungary (1983) abstract

100. Weber B, Burger W, Oberdisse U, Bergmann R, Kroll M, Reimer M: Langfristige Stoffwechselkontrolle Junger Diabetiker mit Hilfe des glycosylierten Haemoblobins (Gesamtfraktion und stabile Komponente). Monatsschr Kinderheilk 131: 79-84 (1983)

101. Weber B, Burger W, Hartmann R, Hövener G, Malchus R, Oberdisse U: Risk factors influencing the development of retinopathy in children and adolescents with type I (insulin dependent) diabetes mellitus. Diabetologia submitted (1985)

102. Whittingham S, Mathews J D, Mackay I R, Stocks A E, Ungar B, Martin F I R: Diabetes Mellitus, Autoimmunity and Ageing. Lancet April 17: 763-767 (1971)

103. Zick R, Hürter P, Lange P and Mitzkat H J: Die C-Peptidausscheidung im 24 Stunden-Urin als Indikator der B-Zell-Residualfunktion bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-I-Diabetes. Monatsschr Kinderheilkd 130: 209-214 (1982)

104. Zick R, Hürter P, Berger M, Lange P and Mitzkat H J: Diabetes-spezifische Handveränderungen bei Diabetes mellitus vom Typ I. Dtsch med Wschr 108: 1178-1182 (1983)

## IX Lebenslauf

| | |
|---|---|
| Name, Vorname: | Reimer-Veit, Monika Adeltraud<br>geb. Reimer |
| Geboren am: | 23. Januar 1944 in Schwenningen/<br>Neckar |
| Schulbildung: | September 1950 - April 1962 Volksschule, Mittelschule, Oberstufe der Höheren Handelsschule |
| Praktische Tätigkeit: | April 1962 - April 1965 Kaufmännische Angestellte und Buchhalterin in Ulm<br>April 1965 - Dezember 1965 Arbeit in einem Kibbuz in Israel<br>April 1966 - April 1969 Ausbildung zur Kinderkrankenschwester in Berlin<br>April 1969 - Juni 1973 Arbeit als Kinderkrankenschwester in Berlin |
| Hochschulreife: | April 1972 - September 1975 Volkshochschule Berlin mit Reifeprüfung |
| Hochschulausbildung: | Oktober 1975 Immatrikulation an den Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin<br>1977 Ärztliche Vorprüfung<br>1978 1. Ärztliches Examen<br>1980 2. Ärztliches Examen<br>1981 3. Ärztliches Examen<br>1981 Approbation zum Arzt |
| Weiterbildung: | Seit 1982 Assistenzärztin an der Universitätskinderklinik des Klinikums Charlottenburg der Freien Universität Berlin<br>(Leiter: Prof.Dr.med. Hans Helge) |

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof.Dr. B. Weber für die Überlassung des Themas sowie Herrn R. Hartmann für seine Hilfe bei der Auswertung der Ergebnisse und der Niederschrift.

Ferner danke ich Prof.Dr. Weber, Frau Dr. U. Oberdisse, Herrn Dr. W. Burger und Herrn Dr. Kroll für die Überlassung ihrer Daten und die Hilfe bei der Patientenuntersuchung. Bei Herrn Prof. Hoppe und Dr. R. Malchus von der Blutbank des Klinikums Charlottenburg der Freien Universität Berlin bedanke ich mich für die Überlassung der Ergebnisse der HLA-Antigene unserer Patienten, bei Herrn Prof.Dr. Hoevener für die Daten der Retinopathieuntersuchung und bei Herrn J. Pachaly für die Unterstützung bei der schriftlichen Niederlegung der Arbeit mit der Computeranlage der Freien Universität Berlin.

Des weiteren haben mir Frau Junghans, Frau E. Schäfer und Frau Becker bei der technischen Ausführung der Arbeit geholfen.